Postverlagsort Leipzig

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

UNTER MITWIRKUNG VON

A. BUTENANDT BERLIN-DAHLEM · P. DEBYE BERLIN-DAHLEM · F. K. DRESCHER-KADEN GÖTTINGEN · H. v. FICKER WIEN · R. GRAMMEL STUTTGART

O. HAHN BERLIN-DAHLEM · M. HARTMANN BERLIN-DAHLEM · F. KÖGL UTRECHT · A. KÜHN BERLIN-DAHLEM · M. v. LAUE BERLIN · E. v. d. PAHLEN POTSDAM

F. SAUERBRUCH BERLIN · H. STILLE BERLIN · F. v. WETTSTEIN BERLIN-DAHLEM

HERAUSGEGEBEN VON

FRITZ SÜFFERT

ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE

UND

ORGAN DER KAISER WILHELM-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN

SPRINGER-VERLAG IN BERLIN W 9

HEFT 42/43 (SEITE 625—656) · 17. OKTOBER 1941 · 29. JAHRGANG

INHALT:

Mechanismus der Wirkung ionisierender Strahlen auf biologische Elementareinheiten. Von N. Riehl, N. W. Timoféeff-Ressovsky und K. G. Zimmer. (Mit 12 Figuren) 625

Mitteilungen aus der Enzymchemie. Von A. Schäffner 639

Kurze Originalmitteilungen:

Modellbetrachtungen zur HF—HF-Bindung. — Zur Deutung der HF—HF-Bindung. Von Günther Briegleb. (Mit 2 Figuren) 644

Verbesserung der Elektronenoptik für Interferenzversuche. Von G. Möllenstedt und Ilse Ackermann. (Mit 3 Figuren) 647

Diskrete Energieverluste schneller Elektronen in Festkörpern. Von G. Ruthemann. (Mit 2 Figuren) 648

Die Veratmung verschiedener Zuckerarten in der Oberfläche des Protoplasmas. Von H. Lundegårdh 648

Decarboxylierung von Dioxyphenylalanin (Dopa) und Histidin in vivo. Von P. Holtz und K. Credner. (Mit 1 Figur) 649

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses siehe III. Seite!

Debyeflex

Röntgen-Apparat

für Feinstruktur-Untersuchungen

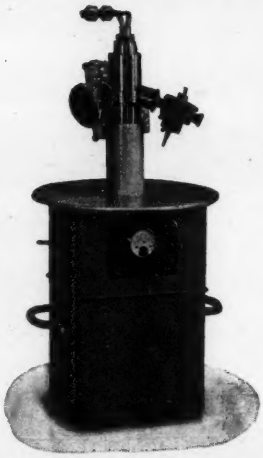
Aufnahmegeräte

der verschiedensten Art für

Laue

Debye-Scherrer und

Rückstrahlaufnahmen



Fordern Sie Literatur und Angebote über unsere Apparate und Geräte an, die Ihnen kostenlos zur Verfügung stehen

Rich. Seifert & Co., Hamburg 13

Julius Robert Mayer's
Kausalbegriff

Seine geschichtliche Stellung, Auswirkung und Bedeutung

Von

Alwin Mittasch

VII, 297 Seiten. 1940

RM 14.70; gebunden RM 16.80

Inhaltsübersicht:

Einleitung. — **Allgemeines über das Kausalprinzip und seine Gestaltung in der Wissenschaft:** Inhalt und Sinn des allgemeinen Kausalprinzips, von dem die speziellen naturwissenschaftlichen Kausalbegriffe abgeleitet sind. Entwicklung des physikalischen Kausalschemas bis R. Mayer. — **Weiterführung des naturwissenschaftlichen Kausalbegriffes durch R. Mayer.** R. Mayers Erhaltungskausalität: Gleichsetzung des generellen physikalischen Erhaltungsprinzips mit dem Begriff physikalischer Kausalität. R. Mayers Auslösungs- oder Anstoßkausalität: „Auslösung" als eine besondere Form kausalen Wirkens. Besondere Kausalbegriffe und Kausalauffassungen von R. Mayer. — **Auswirkung und Weiterbildung von R. Mayers Kausalanschauung:** Fortentwicklung der energetischen „Erhaltungskausalität". Weiterentwicklung von R. Mayers Auslösungskausalität. — **Beziehungen des gegenwärtigen Kausaldenkens zu R. Mayers Kausalanschauung:** Heutiger Stand der Erhaltungskausalität (E.K.) und der Auslösungs- oder Anstoßkausalität (A.K.). — Ausklang. — Anmerkungen. — R. Mayers Veröffentlichungen. — Buch- und Zeitschriftenliteratur. — Forscher-Zeittafel — Namenverzeichnis.

Im Jahre 1942 wird ein Jahrhundert verflossen sein, seit Julius Robert Mayer in Heilbronn seinen berühmten Aufsatz „Bemerkungen über die Kräfte der unbelebten Natur" veröffentlicht hat, der zusammen mit weiteren Schriften das Gesetz von der Unzerstörlichkeit der Kraft (Erhaltung der Energie) begründete und dem naturwissenschaftlichen Denken neue Bahnen eröffnete. Der Verfasser des vorliegenden Buches hat sich die Aufgabe gestellt, dem Genius R. Mayers in der Weise zu huldigen, daß der allgemeine erkenntnistheoretische Gehalt seiner Arbeiten zur Geltung gebracht wird. Zur Darstellung gelangt R. Mayers Lehre über das Wirken in der Natur, und zwar historisch und systematisch, also nach Entstehung, Artung und Auswirkung, wobei sich auch wichtige weltanschauliche Aspekte ergeben.

SPRINGER – VERLAG · BERLIN

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

29. Jahrgang | 17. Oktober 1941 | Heft 42/43

Mechanismus der Wirkung ionisierender Strahlen auf biologische Elementareinheiten.

Von N. Riehl, Berlin, N. W. Timoféeff-Ressovsky, Berlin-Buch, K. G. Zimmer, Berlin-Buch.

1. *Einleitung.*

Die eigentliche Aufgabe der Biophysik besteht in der Klärung der physikalischen Mechanismen biologischer Elementarvorgänge und in der Analyse der physikalisch-chemischen Struktur biologischer Elementareinheiten. Die so definierte Biophysik gehört mit zu den jüngsten Forschungszweigen der Naturwissenschaften, und es ist deswegen nicht verwunderlich, daß sie zunächst kaum noch abgeschlossene und einheitlich aufgebaute Kapitel vorzuweisen hat. Eines der am besten untersuchten Gebiete der Biophysik, welches außerdem sich schon heute, wenigstens zum Teil, einheitlich theoretisch bearbeiten läßt, bildet die Strahlenbiologie. Das strahlenbiologische Material im weiteren Sinne des Wortes ist fast unübersehbar groß und heterogen; es umfaßt Versuche über verschiedenste Reaktionen, bei verschiedensten Objekten, ausgelöst durch Anwendungen verschiedener Strahlen in sehr verschiedener Weise. Eine einheitliche Betrachtung dieses ganzen Gebietes ist zunächst noch kaum möglich und auf jeden Fall wenig fruchtbar. Dagegen erscheint eine Revision eines Teiles dieses Gesamtgebietes unter einheitlichen Gesichtspunkten recht aussichtsreich: der Frage nach dem Mechanismus der Primärvorgänge bei der Auslösung einer Reihe von biologischen Strahlenreaktionen. Diese Frage bildet seit fast 20 Jahren den Kernpunkt der theoretischen Strahlenbiologie und deckt sich inhaltlich wesentlich mit dem sog. *„Trefferprinzip"* der biologischen Strahlenwirkung (Blau und Altenburger, 1923; Condon und Terrill, 1928; Crowther 1926; Dessauer 1922, 1931, 1933; Glocker 1932; Holweck und Lacassagne, 1928, 1934; Jordan 1938, 1939; Lea 1936, 1938, 1940; Mayneord 1934; Rajewsky 1931, 1934; Sommermeyer 1938, 1940; Timoféeff-Ressovsky, Zimmer und Delbrück 1935; Timoféeff-Ressovsky 1940; Wyckoff 1930).

Wir wollen im weiteren eine derartige Revision vornehmen, indem wir sowohl die Fragestellung als auch das zu behandelnde Material nach gewissen Gesichtspunkten abgrenzen. Im Rahmen des Problems des Wirkungsmechanismus der Strahlungen auf biologisches Material soll *die Frage nach dem Primärvorgang, der zur Auslösung biologischer Reaktionseinheiten durch ionisierende Strahlungen führt,* einer strengen Behandlung unterworfen werden. Das zu behandelnde Material soll lediglich die mehr oder weniger *wohldefinierbaren biologischen Einheiten* umfassen. Es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, zu prüfen, inwiefern die an übersichtlichem Material gewonnenen Vorstellungen über den Primärvorgang der biologischen Wirkung ionisierender Strahlen auch auf anderes strahlenbiologisches Material angewandt werden könnten und welche Vorstellungen man sich über den Mechanismus der biologischen Reaktionen selbst bilden kann. Wir werden zunächst eine allgemeine Darstellung des Trefferprinzips geben, dann das zu behandelnde strahlenbiologische Material darstellen und zum Schluß einige Fragen über den Treffbereich behandeln.

2. *Trefferprinzip.*

a) Allgemeine physikalische Grundlagen. Wir wollen, um eine klare Grundlage zu schaffen, mit einem schematischen Gedankenexperiment beginnen.

Wird eine Anzahl N_0 von untereinander möglichst gleichartigen biologischen Einheiten durch eine makrophysikalisch homogene Strahlung bestrahlt, die irgendwelche mikrophysikalischen Ereignisse („*Treffer*", z. B. Ionisationen) erzeugt, so kann man erwarten, daß in einer biologischen Einheit vom Volumen V ccm nach einer Bestrahlung mit der Dosis D (gemessen in „Treffern" je Kubikzentimeter) $V \cdot D$ „Treffer" stattfinden. Da die Strahlung aber mikrophysikalisch nicht homogen ist und die Absorptionsereignisse (Trefferereignisse) daher statistisch verteilt sind, wird in jeder einzelnen biologischen Einheit im allgemeinen nicht die erwartete Zahl VD Treffereignisse erfolgen. Die Wahrscheinlichkeit, daß in einer Einheit genau n Treffer erfolgen, ist vielmehr

$$\frac{VD^n\, e^{-VD}}{n!}. \tag{1}$$

Die Wahrscheinlichkeit, daß in einer Einheit kein Treffer ($n = 0$) stattfindet, ergibt sich hieraus zu

$$e^{-VD}, \tag{2}$$

und damit die Anzahl N aus der Zahl N_0 der bestrahlten, die nach einer Dosis D noch keinen Treffer erhalten haben, zu

$$N = N_0\, e^{-VD}. \tag{3}$$

Durch Summation analoger Ausdrücke für diejenigen Einheiten, die $n = 1, 2, 3$ usw. Treffer erhielten, findet man für die Zahl derjenigen, die nicht mehr als $n - 1$ Treffer erhielten,

$$N = N_0\, e^{-VD} \sum_{k=1}^{n-1} \frac{(VD)^k}{k!}. \tag{4}$$

und für die Zahl N^* derer, die nach einer Dosis D mindestens n Treffer erhielten,

$$N^* = N_0\left(1 - e^{-VD}\sum_{k=1}^{n-1}\frac{(VD)^k}{k!}\right). \qquad (5)$$

Der Verlauf der nach Gleichung (5) berechneten Beziehung zwischen Dosis und Zahl der $n$mal getroffenen Einheiten ist für einige Werte von n in Fig. 1 dargestellt. Er zeigt überraschende Ähnlichkeit mit vielen der Kurven, die man erhält, wenn man die Abhängigkeit einer quantitativ meßbaren biologischen Strahlenwirkung von der

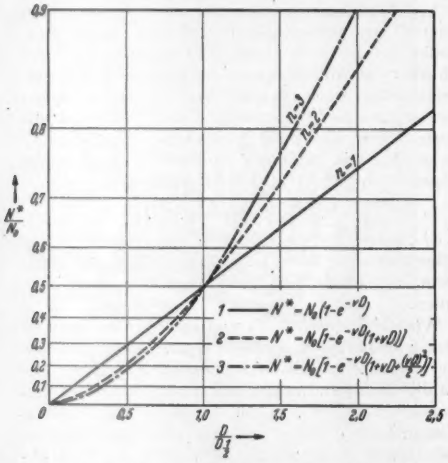


Fig. 1. Nach Gleichung (5) berechnete Trefferkurven im halblogarithmischen Raster. Um die Form besser vergleichen zu können, sind die Kurven durch Wahl des Abszissenmaßstabes (Dosis D/Halbwertsdosis $D_{1/2}$) in einem Punkte zum Schnitt gebracht. Die Ordinate gibt das Verhältnis der Anzahl der Getroffenen (N) zur Anzahl der Bestrahlten (N_0). Kurve 1: Eintreffervorgang. Kurve 2: Zweitreffervorgang. Kurve 3: Dreitreffervorgang. (Aus ZIMMER, 1941.)

Dosis darstellt. Es lag daher nahe, zu prüfen, ob die der Gleichung (5) zugrunde liegende statistische Verteilung der Absorptionsereignisse auch für den Verlauf der Dosis-Effekt-Kurven strahlenbiologischer Vorgänge maßgebend sei. Voraussetzung einer quantitativen Prüfung sind aber noch genauere Angaben über die in Gleichung (5) eingehenden Größen.

Zunächst ist die physikalische Natur des Treffereignisses (Treffers) wichtig. Da hier von der Wirkung ionisierender Strahlen die Rede sein soll, sei als *Treffer* eine primäre Ionisation, wie sie von schnellen Teilchen (Photo- und Comptonelektronen, α-Teilchen, Rückstoßprotonen) ausgelöst wird, einschließlich des sekundär erzeugten Ionenhäufchens angenommen. Die Zusammenfassung des von einem Sekundärstrahl (etwa Deltastrahl) erzeugten Ionenhäufchens zu einem Treffer ist darin begründet, daß, soweit bisher bekannt, das Volumen, innerhalb dessen ein derartiges Ionenhäufchen erzeugt wird, klein gegen die im folgenden abzuleitenden, für die Theorie belangreichen Volumina ist. Wir werden weiter unten zeigen, daß die zunächst versuchsweise gemachte und nicht zwingende Annahme des Ionenhäufchens als Treffer sich nicht nur als bequem erweist, sondern auch in vielen Fällen mit den experimentellen Befunden gut übereinstimmt.

Einer Untersuchung bedarf ferner das in Gleichung (5) einzusetzende Volumen V. Falls nämlich die Kurven nicht nur die Zahl der biologischen Einheiten angeben sollen, die n Treffer erhielten, sondern die, in denen n wirksame Treffer (bezüglich des zu beobachtenden Effektes) erfolgten, muß neben dem Volumen V der biologischen Einheit auch noch die Wahrscheinlichkeit P berücksichtigt werden, daß ein im Volumenelement dV erfolgender Treffer wirksam wird. Da die Wahrscheinlichkeit P nicht im ganzen Volumen V konstant zu sein braucht, müßte der Berechnung nach Gleichung (5) das Volumen

$$v = \int_V P(x, y, z)\, dV \qquad (6)$$

zugrunde gelegt werden. Unsere Kenntnis von der Strukturierung der biologischen *reagierenden Einheiten* legt es jedoch nahe, solange man die räumliche Änderung von P nicht genau kennt, die vereinfachende Annahme zu machen, daß es in jeder Einheit ein Volumen τ gibt, in dem $P = const. = p$ und außerhalb dessen $P = 0$ ist. Mit dem Volumen v ist τ durch die einfache Beziehung

$$v = p\tau \qquad (7)$$

verknüpft. Es ist aber zu beachten, daß v nicht ein reelles Volumen, sondern eine formale Größe ist, die in Analogie zu dem in der Physik gebräuchlichen Begriff des Wirkungsquerschnitts steht und ein Wirkungsvolumen darstellt. Das Volumen v sei daher im folgenden als *formaler Treffbereich* bezeichnet. Das Volumen τ, der *wahre Treffbereich*, kann aus der Dosis-Effekt-Beziehung nicht unmittelbar gewonnen werden und ist wegen der Schwierigkeit, die *Wirkungswahrscheinlichkeit* p zu bestimmen, bisher noch nicht genau berechenbar. Die Richtigkeit der Annahme eines formalen Treffbereichs dagegen, in dem $p > 0$, und einer innerhalb des Gesamtvolumens V der biologischen Einheit gelegenen Umgebung, in der $p = 0$, läßt sich bereits experimentell erweisen. Der formale Treffbereich v kann ferner, wie wir sehen werden, unterteilt sein.

Es sei abschließend noch erwähnt, daß in Übereinstimmung mit der oben angegebenen Definition des Treffers als Ionenhäufchen die Messung der in Gleichung (5) eingehenden Dosis D zweckmäßig in Ionisationseinheiten je Kubikzentimeter erfolgt. Die Zahl der Ionenhäufchen selbst ist allerdings nicht meßbar; sie kann jedoch aus der leicht meßbaren Zahl der insgesamt gebildeten Ionenpaare mit hinreichender Genauigkeit berechnet werden.

b) Allgemeine biologische Grundlagen. In dem den vorigen Abschnitt einleitenden Gedankenexperiment war von der Bestrahlung einer großen Zahl unter sich möglichst gleichartiger biologischer Einheiten die Rede. Voraussetzung hierfür ist die Definiertheit der fraglichen biologischen Einheit. Diese ist um so besser, je weniger komplex und je genauer untersucht die Einheit ist. Neben der Definiertheit der Einheit ist die der zu beobachtenden Reaktion von großer Wichtigkeit; diesbezüglich sind vor allem quantitative und objektive Erfaßbarkeit erforderlich.

Dennoch werden auch bei sorgfältiger Berücksichtigung dieser Forderungen gewisse Unterschiede von Einheit zu Einheit unvermeidbar bleiben, und es muß infolgedessen der Einfluß dieser unter dem Begriff „*biologische Variabilität*" zusammengefaßten Faktoren auf den Verlauf der Dosis-Effekt-Beziehung geprüft werden. Rechnerisch kommt dies auf eine Untersuchung der Beeinflussung der durch Gleichung (5) gegebenen Kurvenform durch Schwankungen von v und n hinaus; denn das sind die Größen, auf die sich Schwankungen der Größe, Strahlenempfindlichkeit usw. der biologischen Einheiten auswirken müssen. Eine allgemeine Behandlung dieser Fragen wurde noch nicht durchgeführt, doch konnte an Beispielen gezeigt werden, daß die unter Annahme einer Schwankung von v oder n berechneten Kurven einen sehr ähnlichen Formcharakter haben, wie die mit konstanten aber anderen Werten von v und n berechneten (s. Fig. 2). Die Kurvenform ist also wenig empfindlich in bezug auf die reziproke Unterscheidung der Werte von v und n; dies erschwert die quantitative Auswertung von experimentell erhaltenen Kurven.

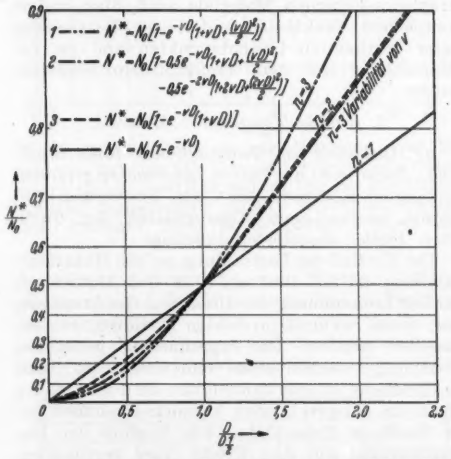


Fig. 2. Theoretische Trefferkurven im halblogarithmischen Raster. Abszissen- und Ordinatenmaßstäbe wie in Fig. 1. Kurve 1: Dreitreffervorgang. Kurve 2: Dreitrefferkurve mit variablem Treffbereich als Beispiel des Einflusses der biologischen Variabilität auf die Kurvenform. Kurve 3: Zweitreffervorgang. Kurve 4: Eintreffervorgang. (Aus ZIMMER, 1941.)

Lediglich im Falle einer der Trefferzahl $n = 1$ entsprechenden Abhängigkeit des Effektes von der Dosis ist die Auswertung sicherer. Falls die Abhängigkeit genau nach

$$N^* = N_0 (1 - e^{-vD}) \tag{8}$$

verläuft, ist, wie man leicht sieht, eine biologische Variabilität mit Sicherheit ausgeschlossen, da

$$\frac{dN^*}{dD} = v (N_0 - N^*) \tag{9}$$

nur bei konstantem v gelten kann. Aber auch eine Variabilität bezüglich v ist für den Fall $n = 1$ nicht sehr störend, da Kurven vom Typ

$$N^* = N_0 [1 - (ae^{-v_1 D} + be^{-v_2 D})] \tag{10}$$

von solchen mit anderen Trefferzahlen n wegen ihrer entgegengesetzten Krümmung sicher unterschieden werden können.

Eine weitere Unsicherheit bezüglich der Auswertung der Dosis-Effekt-Kurven ist in vielen Fällen durch das Hineinspielen eines sog. *Zeitfaktors* gegeben. Es gibt Reaktionen, bei denen neben der Dosis D auch noch die Zeit, in der die Dosis D verabfolgt wurde, von Bedeutung ist. Man kann dies etwa so verstehen, daß bei Reaktionen, die mehrere Treffer je Treffbereich erfordern, die Wirkung eines Treffers restituiert wird, wenn nicht innerhalb einer bestimmten Zeitspanne auch der oder die weiteren Treffer erfolgen. Auch für den Zeitfaktor sind die Ansätze zur allgemeinen Behandlung des Einflusses auf die Form der Dosis-Effekt-Kurve noch nicht genügend fortgeschritten, um eine sichere Auswertung experimentell gefundener Kurven in allen Fällen zu ermöglichen; und auch deswegen sind Kurven vom Typ der Gleichung (8) mit $n = 1$ denen mit größerem n überlegen, denn hier ist eine Beeinflussung der Kurvenform durch den Zeitfaktor wegen (9) sicher ausgeschlossen.

c) Ein- und Mehrtreffervorgänge. Es ist im letzten Abschnitt schon mehrfach darauf hingewiesen worden, daß die Sicherheit der Auswertung experimentell gefundener Dosis-Effekt-Kurven in Fällen, die nicht dem Typ der Gleichung (8) entsprechen (Trefferzahl $n = 1$), zu wünschen übrig läßt. Dies ist aber noch aus einem weiteren Grunde der Fall. Wir haben im ersten Abschnitt die Annahme gemacht, daß es Reaktionen gibt, die je Einheit mehr als einen Treffer erfordern, und gefunden, daß die nach dieser Annahme berechnete Dosis-Effekt-Beziehung, Gleichung (5), recht gut mit vielen experimentellen Kurven übereinstimmt. Das ist jedoch kein Beweis für die Richtigkeit der Grundannahme. Die Übereinstimmung ist nämlich ebensogut, wenn man annimmt, daß nicht in einem Treffbereich v mehrere Treffer erfolgen müssen, sondern daß je Einheit mehrere Treffbereiche $v_1, v_2 \ldots v_n$ je

einen Treffer erfordern. Die Dosis-Effekt-Kurve kann dann durch

$$N^* = N_0 \prod_{i=1}^{n} (1 - e^{-\nu_i D}) \qquad (11)$$

dargestellt werden. Ein Fall, in dem sicher zwischen (5) und (11) unterschieden werden konnte, ist bisher nicht bekannt geworden, da sich die ent-

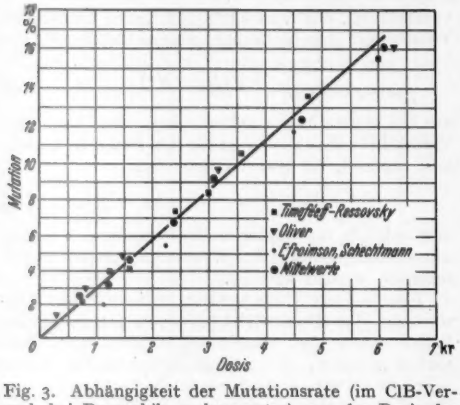


Fig. 3. Abhängigkeit der Mutationsrate (im ClB-Versuch bei Drosophila melanogaster) von der Dosis der verabfolgten Röntgenstrahlung. Abszisse: Dosis in Kiloröntgen (= 1000 r), Ordinate (logarithmisch geteilt): Mutationsrate in Prozent. (Nach TIMOFÉEFF-RESSOVSKY u. ZIMMER, 1939.)

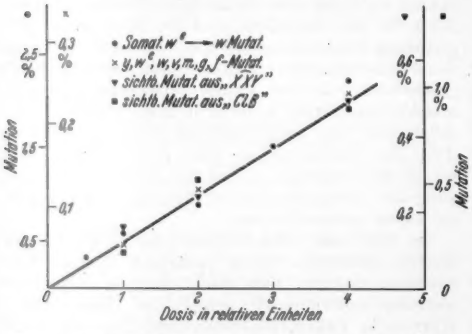


Fig. 4. Abhängigkeit der Mutationsrate (verschiedene definierte Ausschnitte aus der Gesamtmutabilität bei Drosophila melanogaster) von der Dosis der verabfolgten Röntgenstrahlung. (Nach TIMOFÉEFF-RESSOVSKY u. DELBRÜCK, 1936.)

sprechenden Kurven innerhalb der praktisch erreichbaren Versuchsgenauigkeit kaum unterscheiden.

Es sei übrigens noch bemerkt, daß Dosis-Effekt-Kurven vom Mehrtreffertyp vorwiegend an mehrzelligen biologischen Einheiten (z. B. an sich furchenden Eiern, Embryonen, Keimlingen usw.) festgestellt wurden. Das legt den Gedanken nahe, daß es sich dabei vielleicht als Regel gerade um Vorgänge an komplexen Gebilden handelt, die aus mehreren bzw. vielen eigentlichen biologischen Einheiten (Zellen) bestehen und nach Gleichung (11) verlaufen.

Wir werden uns daher im weiteren auf die Behandlung von strahlenbiologischen Reaktionen beschränken, bei denen die Trefferzahl $n = 1$ sichergestellt ist und die biologischen Einheiten relativ einfach und wohldefinierbar sind, also keine mehrzelligen Gebilde darstellen. Nur an einem derartigen übersichtlicheren Material läßt sich schon jetzt eine strengere biophysikalische Analyse der Grundvorgänge durchführen. Dadurch soll aber nicht der Wert des Sammelns eines strahlenbiologischen Materials auch über andere komplexere Reaktionen und dessen Bearbeitung unter bestimmten Gesichtspunkten und im Zusammenhang mit dem Trefferprinzip bestritten werden.

3. *Strahlenbiologisches Material.*

a) Auslösung von Genmutationen durch Strahlung. Diese wohl am besten untersuchte strahlenbiologische Reaktion zeigt die im vorigen Abschnitt besprochenen Eigenschaften der durch einen Treffer ausgelösten Vorgänge.

Der Einfluß der Bestrahlung auf die Mutationsauslösung ist ein direkter; d. h. daß Mutationen nur in Chromosomen, die direkt von der Strahlung bzw. ihren Sekundärprodukten getroffen wurden, ausgelöst werden. Die experimentell gefundene Beziehung zwischen Dosis und Effekt ist durch die Gleichung (8) gut darstellbar; die Fig. 3 und 4 zeigen die entsprechenden Versuchsergebnisse bei der Taufliege Drosophila. Ein Einfluß der Bestrahlungszeit auf den Effekt einer bestimmten Dosis, also ein Einfluß des Zeitfaktors, ist nicht vorhanden, wie aus Fig. 5 zu ersehen ist. Die Mutationsrate ist in weitem Bereich (von γ-Strahlen des Radiums bis zu 10 kV Röntgenstrahlen) von der Härte der zur Auslösung benutzten Strahlung unabhängig (s. Fig. 6). Erst bei Strahlungen, die sich in der räumlichen Verteilung der von ihnen erzeugten Ionisationen sehr von den eben erwähnten unterscheiden, tritt eine Änderung der je Dosiseinheit ausgelösten Mutationsrate ein, wie Versuche mit schnellen Neutronen (Rückstoßprotonen), deren Ergebnisse auf Fig. 7 dargestellt sind, gezeigt haben. Eine Deutung dieses interessanten und für die spätere Auswertung wichtigen Befundes wird weiter unten gegeben werden.

b) Inaktivierung von Phagen und Viren. Ganz ähnliche Ergebnisse wie bei der Auslösung von Genmutationen lieferten Versuche über die Inaktivierung des Phagen C_{16} (wirksam gegenüber Dysenteriebazillus Y_{6R}) durch ionisierende Strahlung. Auch hier ist die Dosis-Effekt-Kurve durch die einem Eintreffervorgang entsprechende Gleichung (8) gut darstellbar. Ein Einfluß des Zeitfaktors konnte nicht nachgewiesen werden. Ferner ergab sich wie oben in weitem Bereich Unabhängig-

keit der Wirkung von der Härte der zur Inaktivierung benutzten Röntgenstrahlung und Absinken der Wirksamkeit bei Verwendung von Strahlung mit wesentlich höherer räumlicher Dichte der bei den verschiedenen Phagen sich in etwa gleicher Weise ändert wie die durch Ultrafiltration oder Ultrazentrifugation bestimmte Teilchengröße. Doch kann die Bedeutung dieses Befundes erst in einem

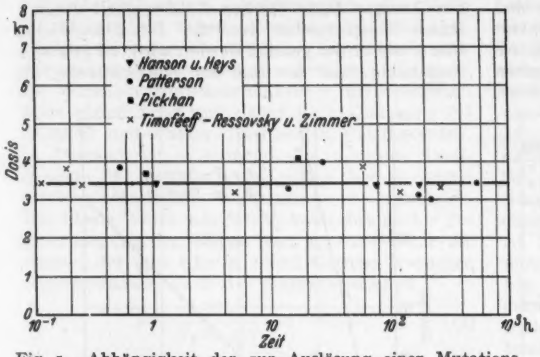


Fig. 5. Abhängigkeit der zur Auslösung einer Mutationsrate von 10% (im ClB-Versuch bei Drosophila melanogaster) erforderlichen Bestrahlungsdosis von der Bestrahlungsdauer. Abszisse (logarithmisch geteilt): Bestrahlungsdauer in Stunden. Ordinate: Dosis in Kiloröntgen. (Nach TIMOFÉEFF-RESSOVSKY u. ZIMMER, 1935.)

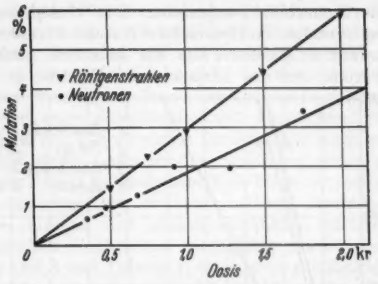


Fig. 7. Abhängigkeit der Mutationsrate (im ClB-Versuch bei Drosophila melanogaster) von der Bestrahlungsdosis bei Anwendung von Strahlungen mit sehr verschiedener räumlicher Ionisationsdichte. Abszisse: Dosis in Kiloröntgen. Ordinate (logarithmisch geteilt): Mutationsrate in Prozent. (Aus TIMOFÉEFF-RESSOVSKY u. ZIMMER, 1938.)

Ionisation (α-Strahlung von Radon + aktivem Niederschlag). Die Ergebnisse sind in Fig. 8 zusammengefaßt.

Bei anderen Phagen sind die Untersuchungen noch nicht soweit fortgeschritten. Es ist bisher

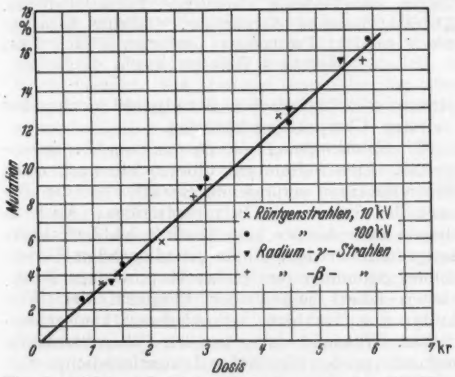


Fig. 6. Abhängigkeit der Mutationsrate (im ClB-Versuch bei Drosophila melanogaster) von der Dosis bei Anwendung verschiedener Strahlungen. Abszisse: Dosis in Kiloröntgen. Ordinate (logarithmisch geteilt): Mutationsrate in Prozent. (Aus TIMOFÉEFF-RESSOVSKY u. ZIMMER, 1939.)

nur gesichert, daß die Inaktivierung in allen untersuchten Fällen ein Eintreffervorgang ist (s. Fig. 9). Interessant und einer eingehenden Diskussion bedürftig ist bei diesen Untersuchungen, daß die Neigung der Kurven, die nach Gleichung (3) ein Maß für die Größe des formalen Treffbereiches ist,

späteren Abschnitt im Zusammenhang der Untersuchung über die Auswertbarkeit experimentell

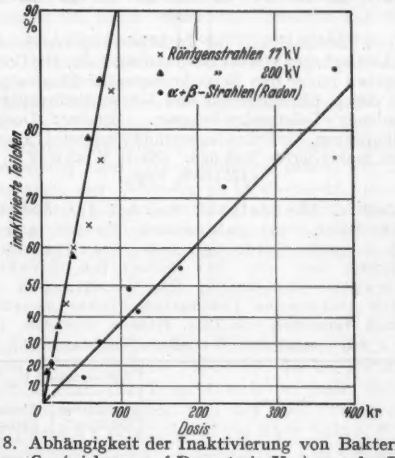


Fig. 8. Abhängigkeit der Inaktivierung von Bakteriophagen C_{16} (wirksam auf Dysenterie Y_{8R}) von der Bestrahlungsdosis bei Strahlungen verschiedener räumlicher Ionisationsdichte. Abszisse: Dosis in Kiloröntgen. Ordinate (logarithmisch geteilt): Prozentsatz inaktivierter Teilchen. (Nach WOLLMAN, HOLWECK u. LURIA, 1940.)

gefundener Treffbereiche besprochen werden (vgl. Abschnitt 4a und 4c).

Auch bezüglich der Inaktivierung von Viren ist das vorliegende Material bisher noch nicht sehr umfangreich. Es erscheint aber gesichert, daß es sich auch hierbei um Eintreffervorgänge handelt.

c) Strahlentötung von Bacterium coli. Besonders umfangreiche und sorgfältige Versuche liegen über die Abtötung von Bacterium coli durch Strahlung vor. Trefferzahl $n = 1$ und Bedeutungslosigkeit der Bestrahlungszeit für eine gegebene Dosis sind mit Sicherheit festgestellt. Die Unabhängigkeit des formalen Treffbereichs v von der Strahlenhärte besteht in diesem Falle nur in einem geringeren Bereich, und das Absinken des Effektes je Dosis-

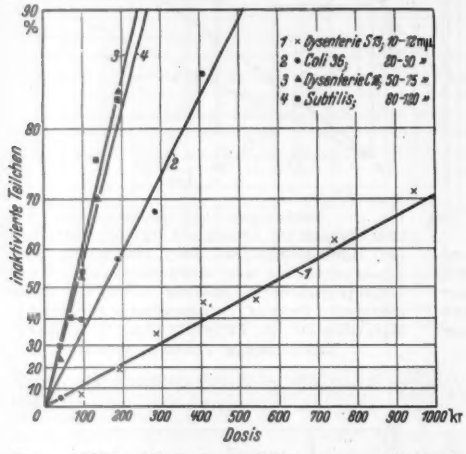


Fig. 9. Abhängigkeit der Inaktivierung verschiedener Bakteriophagen von der Bestrahlungsdosis. Die Größenangaben hinter den Bezeichnungen der Phagen geben die durch Ultrafiltration und Ultrazentrifugation gefundenen Teilchendurchmesser. Abszisse: Dosis in Kiloröntgen. Ordinate (logarithmisch geteilt): Prozentsatz inaktivierter Teilchen. (Nach WOLLMAN u. LACASSAGNE, 1940.)

Tabelle 1. Abhängigkeit der bei der Abtötung von Bact. coli gefundenen Halbwertsdosen ($D_{1/2}$ = 50% Getötete) von der räumlichen Dichte der von der benutzten Strahlung erzeugten Ionisation. Die Strahlungen sind nach steigender Ionisationsdichte geordnet. (Nach Versuchen von LEA, HAINES, COULSON, 1936, 1937, 1940 und WYCKOFF, RIVERS, 1930.)

Strahlung	Halbwertsdosen $D_{1/2}$ in kr.	
	LEA, HAINES, COULSON *)	WYCKOFF, RIVERS *)
Radium, β- und γ-Strahlen .	3,17	—
Kathodenstrahlen 155 kV . .	—	2,07
Röntgenstrahlen, 0,56 Å . . .	—	2,89
„ 0,71 Å . . .	—	3,21
„ 1,5 Å . . .	4,48	—
„ 1,54 Å . . .	—	3,24
„ 2,29 Å . . .	—	4,62
„ 3,98 Å . . .	—	6,07
„ 8,3 Å . . .	5,17	—
Polonium, α-Strahlen	16,5	—

*) Die quantitativen Abweichungen der beiden Reihen sind durch Unterschiede in der Versuchstechnik (anderer Stamm von Bact. coli) erklärbar.

einheit bei dicht ionisierenden Strahlungen ist viel stärker als bei den bisher besprochenen strahlenbiologischen Reaktionen. Diesbezügliche Versuchsergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die Analyse dieser starken Abhängigkeit des formalen Treffbereiches von der Ionisationsdichte führt, wie unten gezeigt werden wird, zu gewissen Annahmen über den Bau der Bakterienzelle, die

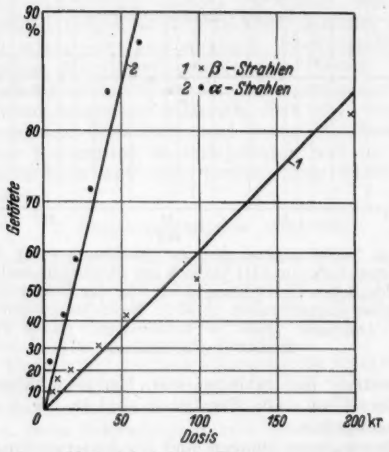


Fig. 10. Abhängigkeit der Tötung von Sporen des B. mesentericus von der Bestrahlungsdosis bei Strahlungen verschiedener räumlicher Ionisationsdichte. Abszisse: Dosis in Kiloröntgen. Ordinate (logarithmisch geteilt): Prozentsatz Getöteter. (Nach LEA, HAINES u. COULSON, 1936.)

jedoch vom biologischen Standpunkt noch einer weiteren Überprüfung bedürfen.

d) Strahlentötung der Sporen von B. mesentericus. Eine weitere gut untersuchte nach einer Eintrefferkurve verlaufende Reaktion ist die Tötung der Sporen von B. mesentericus. Auch in diesem Falle konnte kein Einfluß des Zeitfaktors festgestellt werden. Einen grundlegenden Unterschied gegenüber den bisher besprochenen Reaktionen liefert jedoch der Vergleich der Wirkung von Strahlen verschiedener Ionisationsdichte. Während bisher in allen Fällen Strahlung mit sehr großer räumlicher Ionisationsdichte sich als weniger wirksam erwiesen hatte, ergab sich bei den Sporen von B. mesentericus eine wesentlich größere Wirksamkeit der dicht ionisierenden α-Strahlen gegenüber den β-Strahlen, was aus Fig. 10 zu ersehen ist. Eine Deutung dieses interessanten Ergebnisses wird weiter unten versucht werden.

4. Treffbereiche.

a) Formale Treffbereiche und ihre Auswertungsmöglichkeiten. Es ist bei den physikalischen Grundlagen des Trefferprinzips schon darauf hingewiesen worden, daß die aus der Dosis-Effekt-Kurve nach

Gleichung (5) berechenbaren formalen Treffbereiche v keine reellen Volumina, sondern nur Wirkungsvolumina sind. Man darf daher auch nicht ohne weiteres reelle Volumina (etwa mikroskopisch beobachtete oder biologisch postulierte Strukturen) mit ihnen identifizieren. Eine evtl. Übereinstimmung der letzteren ist vielmehr nur mit wahren Treffbereichen τ denkbar, falls nicht die Wirkungswahrscheinlichkeit p im besonderen Falle gleich 1 ist und daher nach Gleichung (7) formaler und wahrer Treffbereich gleich werden.

Dennoch ist es lohnend, die formalen Treffbereiche v für die oben näher beschriebenen strahlenbiologischen Reaktionen zu berechnen. Für kleine Werte von N^*/N_0 kann dies (unter Zugrundelegung des Wertes von $5{,}7 \cdot 10^{14}$*) für die Anzahl der von 1 kr in 1 ccm Gewebe erzeugten Ionenhäufchen) nach der Näherungsformel

$$v = \frac{N^*}{N_0 D \cdot 5{,}7} \cdot 10^{-14}\ \text{ccm}] \qquad (12)$$

geschehen, wobei N_0 und N^* wie bisher die Zahl der bestrahlten und der die Reaktion zeigenden Einheiten und D die Dosis in kr bedeuten. Man erhält bei der Durchführung dieser Rechnung in vielen Fällen so kleine Werte für v, daß die Wirkungswahrscheinlichkeit außerordentlich klein sein müßte, wenn man annehmen wollte, daß der wahre Treffbereich mit dem Gesamtvolumen V der biologischen Einheit vergleichbar sei. Die Bestimmung der formalen Treffbereiche v macht es somit wahrscheinlich, daß unsere im Abschnitt über die physikalischen Grundlagen des Trefferprinzips gemachte Annahme bezüglich der Existenz eines Treffbereiches $\tau < V$, in dem $p > 0$ und außerhalb dessen $p = 0$ ist, grundsätzlich zu Recht besteht. Ein strenger Beweis ist dies allerdings noch nicht, da man über die Wirkungswahrscheinlichkeit p keine Kenntnisse hat.

Die Annahme eines kleinen wahren Treffbereichs kann jedoch weiter gesichert werden, indem man die Änderung des formalen Treffbereichs v mit der Art der angewandten ionisierenden Strahlung untersucht. Diese Strahlungen unterscheiden sich für unsere Betrachtungen wesentlich nur durch die räumliche Dichte der Ionisation längs ihrer Bahnen (α-Teilchen) bzw. längs der Bahnen der von ihnen im durchstrahlten Objekt erzeugten schnellen Teilchen (Photo- und Comptonelektronen bei Bestrahlung mit Röntgen- und Gammastrahlen, Rückstoßprotonen bei Bestrahlung mit schnellen Neutronen). Diese Ionisationsdichte, die uns in ihrem Mittelwert für die fraglichen Strahlungen bekannt ist, kann nämlich in gewissem Umfang als Maßstab für die Ausmessung der formalen Treffbereiche benutzt werden. Falls die Wirkungswahrscheinlichkeit einen nicht allzu kleinen Wert hat, muß einem kleinen formalen Treffbereich v auch ein kleiner wahrer Treffbereich τ entsprechen. Es ist dann möglich, daß der wahre Treffbereich τ (und nur dieser darf als reelles Volumen mit dem reellen mittleren Abstand zweier Ionisationen verglichen werden) bei dicht ionisierender Strahlung kleiner ist als der mittlere Abstand der Ionisationen voneinander. Tritt dies ein und ist ein (in einer primären Ionisation bestehender) Treffer mit einer von der räumlichen Ionisationsdichte unabhängigen Wirkungswahrscheinlichkeit ausreichend zur Erzielung der beobachteten Reaktion, so muß man bei sehr dicht ionisierender Strahlung einen geringeren Effekt je Dosiseinheit als bei einer weniger dicht ionisierenden erwarten. Diese Erwartung ist bei einigen der vorhin erwähnten strahlenbiologischen Reaktionen tatsächlich erfüllt (siehe Fig. 7 und 8 und Tabelle 1) und damit die Existenz eines kleinen wahren Treffbereichs τ für diese Fälle nicht nur wahrscheinlich gemacht, sondern bewiesen. Das Nichteintreten einer Wirkungsverminderung je Dosiseinheit bei höherer Ionisationsdichte kann zwanglos durch das Nichtvorliegen einer der Voraussetzungen gedeutet werden. Ist die Wirkungswahrscheinlichkeit zwar bei allen Ionisationsdichten konstant, aber sehr gering, so wird die Abnahme der Wirksamkeit erst bei solchen Ionisationsdichten eintreten, die nicht mehr erzeugt werden können. In Fällen, wo p nicht konstant ist, kann sogar eine Zunahme der Wirkung bei höheren Ionisationsdichten eintreten, wie sie z. B. bei B. mesentericus tatsächlich beobachtet wurde (siehe Fig. 10).

Eine weitere Auswertungsmöglichkeit der aus dem strahlenbiologischen Experiment zu entnehmenden Treffbereiche wird durch folgende Überlegung über das Zustandekommen der Abhängigkeit der Wirkung je Dosiseinheit von der räumlichen Ionisationsdichte der Strahlung eröffnet. Man nehme den formalen Treffbereich v als kugelförmig an und schlage mit seinem Radius

$$r = \sqrt[3]{\frac{3v}{4\pi}} \qquad (13)$$

Kugeln um die primären Ionisationen längs der Bahn eines schnellen Teilchens. Es ist leicht zu ersehen, daß die Kugeln sich bei sehr dichter Ionisation überlappen und der effektive formale Treffbereich v sich dadurch um einen Faktor $F > 1$ (*Überlappungsfaktor*) verkleinert. Da die Ionisationen längs der Bahn eines schnellen Teilchens nicht äquidistant, sondern statistisch verteilt sind, nimmt der Ausdruck für F in Abhängigkeit vom Radius r des formalen Treffbereiches und von dem mittleren Abstand L zweier Ionisationen folgende Form an:

$$F = \frac{2/3\,\xi}{1 - 2\left(1 - e^{-\xi}\right)/\xi^2 + 2e^{-\xi}/\xi}, \qquad (14)$$

wobei

$$\xi = 2r/L. \qquad (15)$$

Die Funktion $F(\xi)$ ist auf Fig. 11 dargestellt.

*) Aus: Elementarladung $\varepsilon = 4{,}8 \cdot 10^{-10}$, ralative Ionisation in Gewebe und Luft $\varrho = 820$, mittlerer Zahl der Ionenpaare je Ionenhäufchen $z = 3$, nach: $10^3 \varrho / z\,\varepsilon = 5{,}7 \times 10^{14}$.

Es wäre nun sehr interessant, aus den beobachteten Quotienten der Wirksamkeit je Dosiseinheit verschiedener Strahlungen, die nach unserer Annahme über ihr Zustandekommen offenbar vergleichbar sind mit den Überlappungsfaktoren F, formale Treffbereiche zu berechnen. Dies ist jedoch nicht ohne weiteres möglich, da auch in diese Rechnung die Wirkungswahrscheinlichkeit p eingeht. Nach Gleichung (7) und (13) ist aber r proportional $\sqrt[3]{p}$ und daher nicht sehr empfindlich gegen Änderungen der Wirkungswahrscheinlichkeit ($p \leqq 1$). Es erscheint aus diesem Grunde, und weil die Annahme der Kugelform des formalen Treffbereiches v ohnehin nur eine grobe Annäherung an die tatsächlichen Ver-

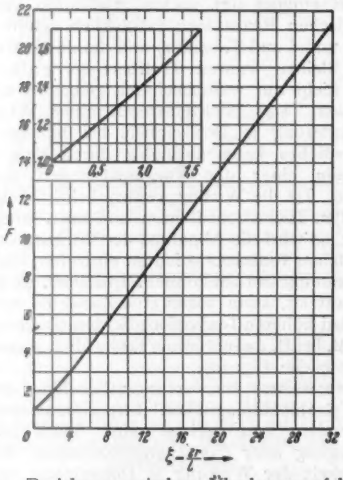


Fig. 11. Beziehung zwischen Überlappungsfaktor F und Verhältnis von Treffbereichsradius (r) und räumlichem Ionisationsabstand (L), berechnet nach Gleichung (14). (Aus LEA, 1940.)

hältnisse darstellt, zulässig, einmal versuchsweise $p = 1$ und unabhängig von der Ionisationsdichte anzunehmen und die Gleichungen (14) und (15) auszuwerten. Die Rechnung führt nun zu dem überraschenden Ergebnis, daß die nach Gleichung (14) berechneten formalen Treffbereiche in allen bisher vorliegenden Fällen wesentlich kleinere Werte liefern als die nach Gleichung (12) früher berechneten. Dies kann z. B. dahin gedeutet werden, daß der nach (12) berechnete formale Treffbereich bei den betreffenden Reaktionen unterteilt ist und sein Wert die Summe der nach (14) bestimmten Teilvolumina darstellt, da letztere ja für den Einfluß der Ionisationsdichte, aus dem sie berechnet wurden, maßgebend sind.

Daß diese Deutung vom biologischen Standpunkt nicht abwegig ist, läßt sich am Beispiel der Auslösung von Genmutationen zeigen. Hier können wir in getrennten Versuchen mit Röntgenstrahlen einerseits den formalen Treffbereich v_{G1} für die Summe aller im X-Chromosom ausgelösten feststellbaren Genmutationen und andererseits den formalen Treffbereich v_E einzelner bestimmter Mutationsschritte für im selben Chromosom lokalisierte Gene unter Anwendung von Gleichung (12) bestimmen, da die Wirkungsgleichheit der Röntgenstrahlung verschiedener Härte eine Überlappung der Treffbereiche ausschließt ($F = 1$, Fig. 6). Für die Gesamtheit der feststellbaren Genmutationen im X-Chromosom liegen aber auch Versuche mit sehr dicht ionisierenden Strahlen vor (Fig. 7), deren Ergebnisse die Berechnung eines formalen Treffbereiches v_{G2} nach Gleichung (14) erlauben. Es zeigt sich nun, daß v_{G2} mit dem Mittelwert aus mehreren Bestimmungen von v_E sehr gut übereinstimmt (s. Tabelle 2). Da in diesem Falle bekannt ist, daß v_{G1} gleich der Summe aller v_E im X-Chromosom ist, zeigt die gute Übereinstimmung zwischen v_{G2} und v_E die Berechtigung der Annahme, daß Gleichung (14) das mittlere Teilvolumen des nach Gleichung (12) berechneten formalen Treffbereiches der Einheit liefert. Gleichzeitig wird wahrscheinlich gemacht, daß die Wirkungswahrscheinlichkeit p in diesem Falle nicht sehr von 1 verschieden ist. Die bemerkenswertesten Ergebnisse der angestellten Betrachtungen sind also folgende: Für den formalen Treffbereich des einzelnen Mutationsschrittes ergibt sich nach zwei voneinander unabhängigen Bestimmungs-

Tabelle 2. Vergleich der nach Gleichung (12) berechneten formalen Treffbereiche v_E für einzelne Mutationsschritte bei Drosophila melanogaster mit dem nach Gleichung (14) aus der Gesamtheit der im ClB-Versuch beobachteten Mutationen berechneten Treffbereich v_{G2}. (Nach LEA, 1940, aus Versuchen von TIMOFÉEFF-RESSOVSKY u. DELBRÜCK, 1936, und von TIMOFÉEFF-RESSOVSKY u. ZIMMER, 1938.)

Mutationsschritt	Wahrscheinlichkeit der Mutation bei Bestrahlung mit 1 kr	Formaler (kugelförmiger) Treffbereich: Berechnet nach Gleichung*)	Formaler (kugelförmiger) Treffbereich: Radius in cm
+ → w^e	$2{,}6 \cdot 10^{-5}$	12	$2{,}22 \cdot 10^{-7}$
w → w^e	$0{,}3 \cdot 10^{-5}$	12	$1{,}08 \cdot 10^{-7}$
w^e → +	$0{,}8 \cdot 10^{-5}$	12	$1{,}50 \cdot 10^{-7}$
+ → m	$2{,}4 \cdot 10^{-5}$	12	$2{,}15 \cdot 10^{-7}$
m → +	$1{,}0 \cdot 10^{-5}$	12	$1{,}61 \cdot 10^{-7}$
+ → f	$6{,}6 \cdot 10^{-5}$	12	$3{,}06 \cdot 10^{-7}$
f → +	$2{,}4 \cdot 10^{-5}$	12	$2{,}15 \cdot 10^{-7}$
Mittelwert aus vorstehenden Mutationsschritten	—	Arithmet. Mittel	$1{,}97 \cdot 10^{-7}$
Mittelwert für einen Mutationsschritt aus allen im ClB-Versuch beobachteten Mutationen	—	14	$1{,}89 \cdot 10^{-7}$

*) Unter Zugrundelegung des Wertes von $5{,}7 \cdot 10^{14}$ für die Anzahl der von 1 kr in 1 ccm Gewebe erzeugten Ionenhäufchen.

methoden der praktisch gleiche Wert. Außerdem ist der für die Gesamtmutationsrate geltende formale Treffbereich gleich der Summe der für die einzelnen Mutationsschritte geltenden formalen Treffbereiche. Schließlich ist es wahrscheinlich, daß p nicht wesentlich von 1 verschieden ist und somit die beiden obigen Ergebnisse im wesentlichen auch für die wahren Treffbereiche gelten.

Weniger leicht deutbar sind die Ergebnisse desselben Rechenverfahrens bei Anwendung auf den Bakteriophagen C_{16}. Auch hier kann man, da die Gleichheit der Wirkung der harten und weichen Röntgenstrahlen die Abwesenheit einer Überlappung der Treffbereiche ($F = 1$) anzeigt, die mit Röntgenstrahlen gewonnene Inaktivierungskurve nach Gleichung (12) auswerten und den so erhaltenen formalen Treffbereich v_1 mit dem aus dem Quotienten der Wirksamkeit von Röntgen- und Alphastrahlung nach Gleichung (14) berechneten formalen Treffbereich v_2 vergleichen. Man findet, daß $v_1 \approx 250\, v_2$ ist, so daß die Annahme einer Unterteilung des Treffbereiches auch in diesem Falle wahrscheinlich ist. Doch könnte das Ergebnis, wenigstens zum Teil, auch auf der Unzulässigkeit der der Rechnung zugrunde liegenden Annahmen (Kugelgestalt des Treffbereichs und Wirkungswahrscheinlichkeit $p = 1$) beruhen.

Die gleichen Bedenken sind auch gegen den Versuch einer Größenbestimmung von Bakteriophagen und Viren aus der Neigung der Kurve der Strahleninaktivierung zu erheben. Auf das ungefähre Parallelgehen der Kurvenneigung mit der durch Ultrafiltration oder Ultrazentrifugation bestimmten Teilchengröße ist schon bei Fig. 9 hingewiesen worden. Die quantitative Auswertung dieses Befundes ist aber dadurch gehemmt, daß die Neigung der Kurven nur dem formalen Treffbereich v entspricht, während der wahre Treffbereich τ, solange die Wirkungswahrscheinlichkeit p nicht bekannt ist, unbestimmbar bleibt. Bei manchen Bakteriophagen scheint p von 1 nicht allzusehr verschieden zu sein, da der aus den Röntgenstrahlversuchen berechnete formale Treffbereich mit der durch Ultrafiltration und Ultrazentrifugation bestimmten Größe des Teilchens ganz gut übereinstimmt (Tabelle 3). Die bei anderen Phagen auftretenden Unterschiede hängen vielleicht mit der Form der wahren Treffbereiche zusammen, worauf näher im Abschnitt 4c eingegangen wird; denn neben einer Verschiedenheit der Wirkungswahrscheinlichkeit p bei den einzelnen Phagenarten könnte sich auch eine verschieden gute Übereinstimmung der Form der Phagen mit der der Berechnung zugrunde gelegten Kugelgestalt auswirken.

Tabelle 3. Vergleich des durch Ultrafiltration und Ultrazentrifugation bestimmten Durchmessers einiger Phagen mit dem Durchmesser des aus Inaktivierungskurven berechneten kugelförmig angenommenen formalen Treffbereichs.
(Nach Versuchen von WOLLMAN u. LACASSAGNE, 1940.)

Phagenart	Durch Ultrafiltration und Ultrazentrifugation bestimmter Durchmesser	Durchmesser des nach Gl. (12) *) berechneten formalen (kugelförmigen) Treffbereichs
Dysenterie S 13 .	10—20 mμ	16 mμ
Coli 36.	20—30 mμ	25 mμ
Dysenterie C 16.	50—75 mμ	32 mμ
Subtilis	80—120 mμ	31 mμ

*) Unter Zugrundelegung des Wertes von $5{,}7 \cdot 10^{14}$ für die Anzahl der von 1 kr in 1 ccm Gewebe erzeugten Ionenhäufchen.

Von großem Interesse wäre die Durchführung einer gleichen Analyse bei Viren. Doch liegen, wie bereits oben erwähnt, hierfür bei weitem noch nicht genügend experimentelle Daten vor.

Bei Bacterium coli, dessen Abtötungskurven bezüglich ihrer Neigung sehr stark von der Ionisationsdichte abhängen, ist die Berechnung der formalen Treffbereiche nach den Gleichungen (12) und (14) ebenfalls durchgeführt worden und hat zwei um einen Faktor von etwa 1150 verschiedene Treffbereiche ergeben. Auch hier muß betont werden, daß das Ergebnis durch das Nichtzutreffen der der Berechnung zugrunde gelegten Annahmen beeinflußt werden könnte. Dennoch erscheint es lohnend, Überlegungen anzustellen, welche biologische Bedeutung den vielen kleinen Untertreffbereichen zukommen könnte. Es wäre z. B. denkbar, daß es bei Bakterien viele lebenswichtige, mit Genen vergleichbare Strukturen gibt, trotzdem, im Gegensatz zu höheren Zellen, ein geordnetes Kerngebilde bei Bakterien nicht nachgewiesen werden konnte.

Abschließend sei noch kurz auf das den an anderen Objekten gewonnenen Ergebnissen widersprechende Verhalten der Sporen von Bacterium mesentericus gegenüber Strahlungen von verschiedener Ionisationsdichte eingegangen. Es war oben schon darauf hingewiesen worden, daß die stärkere Wirkung dicht ionisierender Strahlung durch eine Zunahme der Wirkungswahrscheinlichkeit p mit der Ionisationsdichte erklärt werden kann. Dabei bleibt aber zu erklären, aus welchem Grunde p mit der Ionisationsdichte ansteigt; insbesondere bei den hier nachweislich vorliegenden Eintreffervorgängen ist dies nicht leicht verständlich. Eine mögliche Annahme würde darin bestehen, daß zur Erzielung des Effekts Ionenhäufchen durchschnittlicher Größe nicht ausreichen, sondern größere erforderlich sind. Diese sind zwar nach unserer Anfangs festgelegten Anschauung bei allen Strahlungen annähernd gleich häufig; bei sehr dicht ionisierender Strahlung könnte aber der Fall eintreten, daß, wenn in einem Treffbereich überhaupt ein Ionenhäufchen erzeugt wird, mit größerer Wahrscheinlichkeit mehrere erzeugt werden und gemeinsam den Effekt bewirken. Diese Deutung der Änderung der Wirkungswahrscheinlichkeit mit der Ionisationsdichte würde auf die Annahme einer Änderung des als Treffer anzusehenden physikalischen Vorgangs mit der Ionisationsdichte hinauskommen und bedarf noch

weiterer Untersuchungen. Derselbe Effekt ist aber auch denkbar bei Annahme eines sehr kleinen Wertes von p.

b) Ionenausbeute radiochemischer Reaktionen. Die Ausführungen des vorigen Abschnitts lassen klar erkennen, daß die Auswertung der aus dem Experiment berechenbaren formalen Treffbereiche v eine wesentliche Verbesserung erfahren könnte, wenn Angaben über die Wirkungswahrscheinlichkeit p verfügbar wären. Die Wirkungswahrscheinlichkeit p steht nun offenbar in gewisser Analogie zur *Ionenausbeute* m/n (m = Zahl der umgesetzten Moleküle, n = Zahl der durch die Bestrahlung erzeugten Ionenpaare), deren Bestimmung zu den wesentlichen Aufgaben der Radiochemie gehört. Aus der Vielzahl der über die Ionenausbeute radiochemischer Reaktionen vorliegenden Angaben ist die Tatsache bemerkenswert, daß Reaktionen, bei denen m/n sehr viel kleiner als 1 ist, nicht vorkommen. Ionenausbeuten $m/n > 1$ sind meist aus dem Reaktionsmechanismus durch Kettenreaktionen oder dgl. zu erklären. Einer Deutung bedarf noch der in vielen Fällen beobachtete nicht festgelegte, sondern nur zwischen 2 Grenzen eingeschlossene formale Treffbreich. In solchen Fällen ist die Ausbeute der Reaktionen von der Konzentration der Lösung unabhängig (was nur eine andere Darstellungsweise des nicht festgelegten formalen Treffbereichs bedeutet), und außerdem nimmt die Zahl der umgesetzten Moleküle mit der Dosis im geprüften Bereich nicht nach Gleichung (8), sondern streng linear zu (s. ZIMMER, 1940). Diese auffallende Tatsache kann durch Besonderheiten der Energieleitung im Treffbereich möglicherweise erklärt werden.

Für die Frage der Bestimmung der Wirkungswahrscheinlichkeit besonders wichtig ist noch der Befund, daß zwei sehr einfache und gut untersuchte radiochemische Reaktionen, die Zersetzung extrem gereinigten flüssigen Wassers und der Zerfall gasförmigen Jodwasserstoffs, bei Röntgenstrahlung und bei Alphastrahlung mit konstanter Ionenausbeute (s. Tabelle 4) verlaufen; denn damit

Tabelle 4. Ionenausbeute m/n (m = Zahl der umgesetzten Moleküle, n = Zahl der erzeugten Ionenpaare) einiger radiochemischer Reaktionen bei Bestrahlung mit Strahlungen verschiedener räumlicher Ionisationsdichte.

Reaktion	Alphastrahlen		Röntgenstrahlen	
	Autor	m/n	Autor	m/n
Zersetzung von Jodwasserstoffgas	BRATTAIN, 1938	6	GÜNTHER u. LEICHTER, 1936	6,2
Zersetzung von flüssigem Wasser	DUANE u. SCHEUER, 1913	1,1	GÜNTHER u. HOLZAPFEL, 1939	1,0
	LANNING u. LIND, 1938	1,0		
Zersetzung von Eis	DUANE u. SCHEUER, 1913	0	GÜNTHER u. HOLZAPFEL, 1939	0

ist die gelegentlich geäußerte Erklärung der oben für biologische Reaktionen beschriebenen Abnahme der Strahlenwirkung bei hoher Ionisationsdichte aus der höheren Rekombinationswahrscheinlichkeit bei dichterer Ionisation experimentell widerlegt.

Wenn oben von der Analogie zwischen Wirkungswahrscheinlichkeit p und Ionenausbeute m/n die Rede war, muß doch betont werden, daß die an sich in vielen Fällen mögliche Bestimmung der Ionenausbeute (Zahl der pro Ionenpaar erfolgten Reaktionseinheiten) für strahlenbiologische Reaktionen nicht die Wirkungswahrscheinlichkeit p im wahren Treffbereich liefert, sondern nur eine Angabe über den Mittelwert der Wahrscheinlichkeit dafür, daß eine im Gesamtvolumen V der biologischen Einheit erzeugte Ionisation den beobachteten Effekt zur Folge hat. Daher erscheint die Bestimmung der Ionenausbeute für strahlenbiologische Reaktionen nur in den Fällen lohnend, in denen der formale Treffbereich v angenähert gleich dem Volumen V der biologischen Einheit ist; denn dann ist, falls sich für die Ionenausbeute ein Wert nahe gleich 1 ergibt, $v \approx \tau \approx V$ und die Ionenausbeute gleich der Wirkungswahrscheinlichkeit p.

c) Energiewanderung im Treffbereich. Während die genaue Berechnung des wahren Treffbereichs nur in einzelnen Fällen und nur unter gewissen, wenn auch wahrscheinlichen Voraussetzungen möglich ist, so ist die Abschätzung der Mindestgröße der wahren Treffbereiche auf Grund der Gleichung (8) bzw. (12) vollkommen sicher, da sie ja nicht kleiner als die Größe des entsprechenden formalen Treffbereiches sein kann. Man erhält z. B. bei der Erzeugung von Genmutationen für die Mindestgröße des Treffbereiches Werte von 100—2000 Atomen je nach Art des Mutationsschrittes. Dies gilt für $p = 1$; bei $p < 1$ würde man für die wahren Treffbereiche noch größere Werte erhalten. Es muß daher die Frage gestellt werden, auf welche Weise die an irgendeiner Stelle eines relativ so großen Treffbereiches aufgenommene Energie zu der Stelle gelangt, an der die eigentliche Reaktion ausgelöst wird (*„empfindliche Stelle"* oder „empfindliches Volumen", das nur eine Ausdehnung von atomarer Dimension haben kann, da ja die Veränderung, z. B. Mutation, in diesem Volumen durch einen einzigen Elementarprozeß im Sinne der Quantentheorie bewirkt wird). Die Energie muß daher irgendwie über eine recht große Anzahl von Atomen hinweg von dem Ort der Absorption zu dem Ort der Reaktion wandern.

Die Annahme einer solchen *Energiewanderung* begegnet heute keinerlei Schwierigkeiten, da auch auf anderen Gebieten der Strahlenphysik und -chemie eine solche Energiewanderung gefunden und zum Teil schon theoretisch gedeutet worden ist.

Dies ist z. B. bei der Lumineszenz von Kristallphosphoren der Fall. Bekanntlich sind diese nur dann leuchtfähig, wenn sie eine winzige Menge von Fremdatomen („Phosphorogenen") enthalten (bei

ZnS; ist z. B. Cu als Phosphorogen wirksam); die Lumineszenzstrahlung geht von diesen Fremdatomen aus. Nun konnte aber nachgewiesen werden, daß bei Erregung bestimmter Kristallphosphore mit α-Strahlung oder mit UV.-Strahlung gewisser Wellenlängen die erregende Energie zunächst nicht von dem Phosphorogenatom, sondern von jedem beliebigen Atom der Grundsubstanz aufgenommen wird. Andererseits liefert der Kristallphosphor eine fast 100-prozentige Quantenausbeute, d. h. auf ein absorbiertes Quant kommt ein emittiertes Lumineszenzquant. Man muß also annehmen, daß das an beliebiger Stelle der Grundsubstanz absorbierte erregende Quant über sehr viele Netzebenen hinweg zu einem der wenigen in der Grundsubstanz verstreuten Phosphorogenatome verlustfrei wandert und dieses zum Leuchten bringt. Es läßt sich dabei zeigen, daß diese Energieübertragung über große Strecken nicht etwa durch irgendeine zwischengeschaltete Sekundärstrahlung besorgt wird. Ebenso zwingend ergibt sich die Annahme einer Energiewanderung aus den Beobachtungen an gewissen polymerisierten Farbstoffen. Die Fluoreszenz dieser Farbstoffe wird nämlich durch bestimmte Zusätze ausgelöscht, und zwar genügt schon 1 Molekül der Löschsubstanz auf etwa 10^3 bis 10^6 Farbstoffmoleküle, um eine merkliche Löschung zu erzielen. Die Lichtenergie, die an beliebiger Stelle der durch Polymerisation entstandenen langen Molekülkette aufgenommen wird, muß also längs der Kette an das Löschmolekül gelangen können, d. h. es muß eine Energiewanderung über Tausende von Farbstoffmolekülen hinweg möglich sein. Auch die Beobachtungen über die Assimilation von Kohlensäure durch grüne Pflanzen zwingen zu ähnlichen Annahmen. Bekanntlich bedarf es zur Reduktion eines Kohlensäuremoleküls der Wirkung von 4 Lichtquanten. Man muß auf Grund der Versuchsergebnisse annehmen, daß einige tausend Chlorophyllmoleküle sich zu einem Aggregat („Assimilationseinheit") zusammenfügen und dieses Aggregat nacheinander 4 Quanten empfängt, wonach es die aufgenommenen Quanten dem an irgendeiner Stelle an die Einheit angelagerten Kohlensäuremolekül (bzw. seinen Reaktionspartnern) zuleitet.

Eine theoretische Deutung der Energiewanderung über so große Strecken ergibt sich aus dem quantenmechanischen Modell vom energetischen Aufbau von großen Molekülen, Kristallen und anderen durch periodische Aneinanderlagerung von Atomen entstandenen Gebilden (z. B. Molekülkomplexen). Diese Vorstellung beruht darauf, daß man die Elektronen in einem periodisch aufgebauten Gitter nicht den einzelnen Atomen zuordnen darf, sondern daß sie in gewissem Umfange als zu dem ganzen Gitter gehörig anzusehen sind. An Fig. 12 sei der Mechanismus der Energiewanderung für den Fall der Kristallphosphore erläutert. Nach der Elektronentheorie der Kristalle sind die den einzelnen Atomen eigenen Energieniveaus (Terme) beim Zusammenfügen vieler Atome zu einem Kristall in eine Vielzahl von dicht nebeneinanderliegenden Energietermen aufgespalten. Die Gesamtheit solcher nebeneinander liegender Energieterme ergibt ein sog. Energieband. Bei einem Isolator gibt es Energiebänder, die vollständig von Elektronen besetzt sind, und solche, die gar nicht besetzt sind. In Fig. 12 sind z. B. das Band B und die darunterliegenden voll besetzt, das Band A dagegen unbesetzt. Die dazwischenliegenden Kurven sollen den Potentialverlauf der einzelnen Atome darstellen. Die hochgelegenen Bänder sind breiter als die tiefer gelegenen. Die Breite des Bandes ist gleichzeitig ein Maß für die Wechselwirkung mit den benachbarten Atomen. Je breiter das Band, um so weniger kann man die in ihm befindlichen Elektronen einem bestimmten Atom zuordnen, d. h. sie gehören um so mehr dem Kristallgitter als Ganzem. Wird in einem solchen ideal aufgebauten Kristall durch ein eingestrahltes

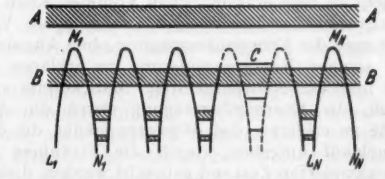


Fig. 12. Energiemodell eines Kristalls mit Störstelle (lineares Schema). A: unterstes unbesetztes (Leitfähigkeits-)Band. B: oberstes besetztes Band. C: Störterm. (Aus RIEHL, 1940.)

Quant ein Elektron aus dem besetzten Band B in das unbesetzte Band A gehoben, so kann aus bestimmten, hier nicht näher zu erläuternden Gründen das Elektron nicht unter Aussendung von Lumineszenzstrahlung auf seinen früheren Ort wieder zurückfallen. Beim Idealkristall tritt daher keine Lumineszenz auf. Wohl aber sind strahlende Übergänge von dem Band A auf irgendeinen zwischen A und B gelegenen diskreten Term möglich. Solche diskreten Terme (Störterme) treten auf, wenn in das Gitter der Grundsubstanz einzelne Fremdatome (Phosphorogenatome) eingelagert werden. Es ist anzunehmen, daß jeder solche Störterm (Term C in Fig. 12) von einem Elektron besetzt ist. Für den Lumineszenzvorgang der Kristallphosphore ergibt sich somit folgendes Bild. Nach der Absorption eines Quants im Grundgitter des Kristallphosphors wird ein Elektron aus dem obersten besetzten Band B in das unbesetzte Leitfähigkeitsband A gehoben, wo es in einer gegen die Verweilzeit im oberen Band kleinen Zeit (unter Abgabe eines gewissen Teils seiner Energie an die umgebenden Atome) an den unteren Rand diffundiert. Das Loch im unteren Band wird entweder sofort oder nach der Diffusion nach dem oberen Rand des Bandes B aus dem Störterm C aufgefüllt. Die Strahlungsemission findet beim Übergang des Elektrons aus dem Leitfähigkeitsband A in den freigewordenen Stör-

term C statt. Diese Vorstellung hat die Erklärung sehr vieler Erscheinungen aus dem Gebiet der Lumineszenz möglich gemacht. Die uns hier interessierende Energiewanderung erklärt sich aus dieser Vorstellung vollkommen zwanglos, denn das an irgendeiner Stelle aus dem besetzten Band B durch den Absorptionsakt herausgelöste Elektron gelangt ja gemäß diesem Modell ins Leitfähigkeitsband A. Innerhalb dieses unbesetzten Leitfähigkeitsbandes kann es nun über beliebige Strecken innerhalb des Atomverbandes an die Störstelle wandern und dort auf den unbesetzt gewordenen Störterm herunterfallen. So erklärt sich also sowohl die Tatsache der Energiewanderung als solche, als auch der Umstand, daß die Energie nicht irgendwohin, sondern gerade zu der Störstelle wandert und dort den Emissionsvorgang verursacht.

Es liegt nahe, auch bei der Wanderung der Energie von irgendeiner Stelle des wahren Treffbereichs zu dem empfindlichen Volumen einen im Prinzip ähnlichen Mechanismus anzunehmen. Versucht man die Energieübertragung ohne Annahme einer solchen Energiewanderung zu erklären, so stößt man auf Schwierigkeiten. Man könnte versuchen, die Energieübertragung durch die Annahme zu erklären, daß Wassermoleküle, die das Genmolekül umgeben, durch die Strahlung in einen aktivierten Zustand gebracht werden, diesen aktivierten Zustand über längere Zeiten beibehalten und ihre Energie erst dann an das empfindliche Volumen durch Stoß zweiter Art abgeben, wenn sie bis zu diesem durch Diffusion hingelangt sind. Dieser Vermutung widerspricht jedoch erstens der exponentielle Anstieg des Umsatzes mit der Dosis, der bei vielen strahlenbiologischen Reaktionen beobachtet wird, und zweitens die Abhängigkeit der Mutationsrate von der Ionisationsdichte. Bei einem insgesamt großen aber nicht strukturierten und äußerst fein verteilten Treffbereich, wie ihn etwa die zu aktivierenden Wassermoleküle darstellen, müßte die Ionisationsdichte ohne Bedeutung sein. Ein tiefergreifender Einwand gegen die Energiewanderung bei Genmutationen kann gemacht werden, wenn man annimmt, daß das Gen ein multimolekulares Gebilde ist, d. h. aus einer großen Anzahl gleicher Moleküle besteht, und daß zum Zustandekommen einer Mutation nur eines von den vielen Molekülen getroffen zu werden braucht. Gegen eine solche Annahme spricht jedoch insbesondere die Größenordnung der Häufigkeit des Auftretens von Rückmutationen; denn von den vielen im Gen angenommenen gleichartigen Molekülen würde in diesem Falle ja nur ein einziges für die Rückmutation in Frage kommen, nämlich das, welches vorher mutiert ist. Hierdurch wäre man aber gezwungen, eine Häufigkeit der Rückmutationen zu erwarten, die um Zehnerpotenzen niedriger liegt, als die tatsächliche beobachtete Häufigkeit.

Es ist zunächst noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob die Energiewanderung im Treffbereich innerhalb von dreidimensional ausgebauten Riesenmolekülen erfolgt, bei denen man eine ähnliche Struktur und daher auch ähnliche Vorgänge wie bei einem Kristall erwarten kann, oder ob die Energiewanderung längs vorzugsweise eindimensionaler, fadenförmiger Leitwege erfolgt, wie sie etwa bei den obengenannten polymerisierten Farbstoffen vorliegen. Es ist vermutungsweise ausgesprochen worden, daß es bei Genen die Thymonucleinsäuren sind, die zu Ketten zusammentreten, und daß die Energiewanderung längs dieser Ketten erfolgen könnte. Mit den bisher bekannten chemischen Erfahrungen würde weder die eine noch die andere Anschauung in Widerspruch stehen.

5. Schlußbemerkungen.

Die vorhergehenden Ausführungen haben gezeigt, daß das Trefferprinzip der biologischen Strahlenwirkungen sich zu einem in sich abgeschlossenen Gedankengebilde zusammenfügen läßt, welches in gutem Einklang mit den bisherigen experimentellen Befunden steht und die Durchführung einer Reihe von speziellen quantitativen Auswertungen gestattet.

Dabei muß aber nochmals hervorgehoben werden, wie in der Einleitung schon betont wurde, daß eine strenge Analyse, die zu zwanglosen und einheitlichen Vorstellungen führt, zunächst nur bezüglich des Primärvorgangs durchgeführt werden kann, der zur Auslösung wohldefinierter Reaktionseinheiten bei übersichtlichem, aus elementaren Einheiten bestehendem biologischen Material führt. Dieser Primärvorgang besteht in einem Elementarprozeß im Sinne der Quantentheorie, der in einem Treffbereich von molekularer Größe stattfindet. Die bisher berechneten Größen der Treffbereiche sowie die vorhin entwickelten Vorstellungen über die Energieleitung im Treffbereich deuten darauf hin, daß der Vorgang sich in einem wohldefinierten molekülartigen Atomverband abspielt. Bei den vorher von uns untersuchten verschiedenen strahlenbiologischen Reaktionen handelte es sich durchweg um Eintreffervorgänge; man muß deshalb annehmen, daß sowohl bei Genmutationen als auch bei der Inaktivierung von Viren und Phagen und bei der Tötung von Bakterienzellen durch ionisierende Strahlungen der jeweils beobachtete Effekt durch Änderung bzw. Zerstörung eines Moleküls oder eines Teiles eines molekülartigen Atomverbandes zustande gebracht wird. Es muß aber betont werden, daß dieser Schluß zwar naheliegend, aber zunächst noch nicht unbedingt zwingend ist, da wir über den eigentlichen Reaktionsmechanismus, der durch den strahlenbiologischen Primärvorgang ausgelöst wird, noch nichts Genaues wissen. Für Phagen und Viren kann die eben angedeutete Vorstellung mit Sicherheit angenommen werden, da ja diese biologischen Gebilde selbst monomolekulare Strukturen im weiteren Sinne des Wortes sind; für Gene erscheint diese Annahme aus einer Reihe verschiedener Gründe

sehr wahrscheinlich (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1940). Es wäre deshalb verlockend, auch bei den Zellen im allgemeinen, für die auf dem gleichen Elementarprozeß beruhenden verschiedenen Reaktionen einen im Prinzip ähnlichen „monomolekularen" Reaktionsmechanismus und entsprechende monomolekulare reagierende Einheiten anzunehmen; ob es in allen Fällen die uns aus Kreuzungsversuchen bekannten im Kern lokalisierten Gene sind, oder ob es auch außerhalb des Genotyps in gewissen Eigenschaften den Genen ähnliche Strukturen in den Zellen gibt, muß zunächst unentschieden bleiben (JORDAN 1938, 1939).

Mangels entsprechenden Versuchsmaterials, an Hand dessen eindeutige Entscheidungen getroffen werden könnten, muß auch zunächst die Frage offen gelassen werden, inwiefern die an einem übersichtlichen Material gewonnenen Vorstellungen über den Primärvorgang der biologischen Strahlenwirkung und die daraus folgenden Konsequenzen auf das ganze strahlenbiologische Material bzw. einen wesentlichen Teil davon grundsätzlich verallgemeinert werden können. Bei der Darstellung der Grundlagen des Trefferprinzips wurde angedeutet, daß schon bei der rein formalen trefftheoretischen Deutung von Mehrtrefferreaktionen verschiedene Interpretationen möglich sind: es kann sich um einen wirklichen Mehrtreffervorgang innerhalb desselben Treffbereiches, um mehrere Eintreffervorgänge innerhalb verschiedener Treffbereiche in derselben reagierenden Einheit, um mehrere Eintreffervorgänge innerhalb verschiedener reagierender Einheiten (bei mehrzelligen Gebilden) und schließlich um verschiedene Kombinationen dieser Möglichkeiten handeln. Eine klare Entscheidung zwischen diesen Annahmen ist in den allermeisten Fällen zunächst nicht möglich. Selbstverständlich können über den eigentlichen Reaktionsmechanismus und das weitere Schicksal des erfolgten Treffers in verschiedenen Fällen sehr verschiedene Annahmen gemacht werden. Das Vorhandensein eines Einflusses des Zeitfaktors bei manchen physiologischen Strahlenreaktionen deutet jedenfalls darauf hin, daß es sich nicht immer bei strahlenbiologischen Reaktionen primär um die Änderung bzw. Zerstörung von elementaren „genartigen" Strukturen handelt; in diesen Fällen müssen es quantitative, zum Teil restituierbare chemisch-physiologische Vorgänge sein. Eine Klärung dieser Frage wird erst nach Bearbeitung eines weiteren experimentellen Materials und nach sorgfältiger Analyse der Ergebnisse möglich sein.

Eine Reihe weiterer Aufgaben ergibt sich aber auch auf dem Gebiet, das unmittelbar mit dem Problem des Primärvorgangs bei der Erzeugung von Strahlenreaktionen an biologischen Elementareinheiten zusammenhängt. Wir greifen hier nur einige, die uns als besonders wichtig erscheinen, heraus. Es müssen Versuchsanordnungen und analytische Methoden gefunden werden, die es gestatten würden, die wahren Treffbereiche (τ) festzustellen; man könnte z. B. daran denken, sie aus den Kurven der verschiedenen „Sättigungseffekte" (Wirkungsabnahmen) bei Anwendung gleicher Dosen verschieden dicht ionisierender Strahlungen zu bestimmen. Damit hängt unmittelbar zusammen die Frage nach der Bestimmung der Wirkungswahrscheinlichkeiten bzw. Ionenausbeuten p; bei Kenntnis von τ kann p einfach aus dem Verhältnis v/τ bestimmt werden; und bei der Kenntnis von p ergibt sich τ aus dem Verhältnis v/p. Besonders interessant wäre eine eingehende Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den Eigenschaften von Treffbereichen, vor allem ihrer Form und ihrer Unterteilungen, und gewissen Struktureigenschaften entsprechender biologischer Gebilde. In ganz allgemeiner Form und erster Annäherung tauchte diese Frage bei uns schon im Zusammenhang mit den Treffbereichen eines Chromosoms und der einzelnen Mutationsschritte, sowie bei der Unterteilung des Gesamttreffbereiches bei der Inaktivierung von Phagen und der Tötung von Bakterienzellen auf. Es wäre interessant, diese Frage weiter zu verfolgen, besonders an Phagen und Viren, bei denen evtl. Zusammenhänge mit Svedberg-Einheiten sich herausstellen könnten. Die Klärung dieser Frage würde auch sicherlich weiteres Licht sowohl auf die Struktur der biologischen Elementareinheiten, als auch auf den Mechanismus der Energiewanderung im Treffbereich werfen. Schließlich bleibt, wie vorher schon erwähnt wurde, die Frage nach dem Mechanismus der durch den Primärvorgang ausgelösten Reaktionen noch unerforscht; erst ihre Klärung, wenigstens in erster Annäherung, durch Entwicklung entsprechender prüfbarer Modellvorstellungen, würde auch die Frage nach der Natur der biologischen Elementareinheiten und Elementarvorgänge weiter fördern.

Literatur.

J. ALEXANDER u. C. B. BRIDGES, Some physicochemical aspects of life, mutation, and evolution. Coll. Chemistry N. Y. **2**, 9 (1928). — L. E. ARNOW, Effects produced by the irradiation of proteins and aminoacids. Physiologic. Rev. **16**, 671 (1936). — H. BAUER, Die Chromosomenmutationen. Z. indukt. Abstammgslehre **76**, 309 (1939) — Röntgenauslösung von Chromosomenmutationen bei Drosophila. Chromosoma **1**, 343 (1939). — H. BAUER, M. DEMEREC u. B. KAUFMANN, X-ray induced chromosomal alterations in Drosophila. Genetics **23**, 610 (1938). — M. BLAU u. K. ALTENBURGER, Über einige Wirkungen von Strahlen II. Z. Physik **12** (1922). — K. G. BRATTAIN, Decomposition and synthesis of hydrogen iodide by alpha particles. J. physic. Chem. **42**, 617 (1938). — T. CASPERSSON, Studien über den Eiweißumsatz der Zelle. Naturwiss. **29**, 33 (1941). — I. A. CROWTHER, The action of X-rays on Colpidium Colpoda. Proc. roy. Soc. B **100**, 390 (1926). — H. DÄNZER, Über einige Wirkungen von Strahlen VII. Z. Physik **89**, 421 (1934). — M. DEMEREC, The effect of X-ray dosage on sterility and number of lethals in Drosophila melanogaster. Proc. nat. Acad. Sci U. S. A. **19**, 1015 (1933) — Hereditary effects of X-ray radiation. Radiology **30**, 212 (1938). — F. DESSAUER, Über einige Wirkungen von Strahlen I. Z. Physik **12**, 38

(1922) — Über die biologische Strahlenwirkung. Fortschr. Röntgenstr. **32** (1924) — Untersuchungen über das Grundproblem der biologischen Strahlenwirkungen. I. Problemstellung und Theorie. Zehn Jahre Forsch. Physik.-Med. Grenzgeb. Leipzig 1931. — F. DESSAUER, Quantenphysik der biologischen Röntgenstrahlenwirkungen. Z. Physik **84**, 218 (1933). — W. DUANE u. O. SCHEUER, Recherches sur la décomposition de l'eau par les rayons alpha. Le Radium **10**, 33 (1913). — R. EMERSON u. W. ARNOLD, J. gen. Physiol. **16**, 191 (1932). — H. FRICKE, The chemical and physical foundation for the biological effects of X-rays. Libro de oro pro Prof. ANGEL H. ROFFO **1936**, 404. — H. FRICKE u. M. DEMEREC, The influence of wavelength on genetic effects of X-rays. Proc. nat. Acad. Sci U. S. A. **23**, 320 (1937). — H. GAFFRON u. K. WOHL, Zur Theorie der Assimilation. Naturwiss. **24**, 81 u. 103 (1936). — R. GLOCKER, Quantenphysik der biologischen Röntgenstrahlenwirkung. Z. Physik **77**, 653 (1932). — J. W. GOWEN, Inactivation of Tobacco-Mosaic virus by X-rays. Science (N. Y.) **84**, 536 (1936) — The size of the tobacco mosaic particle from X-ray determinations. Genetics **26**, 8 (1940). — J. W. GOWEN u. E. H. GAY, Gene number, kind, and size in Drosophila. Genetics **18**, 1 (1930). — P. GÜNTHER, Reaktionsanregung durch Röntgenstrahlen und durch Ionen. Erg. techn. Röntgenkunde **4**, 100. Leipzig 1934. — P. GÜNTHER u. L. HOLZAPFEL, Die Röntgenempfindlichkeit von flüssigem Wasser und Eis. Z. physik. Chem. **44**, 374 (1939). — P. GÜNTHER u. G. LEICHTER, Der Zerfall von Jodwasserstoff und die Bildung von Bromwasserstoff unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen. Z. physik. Chem. **34**, 443 (1936). — F. B. HANSON u. F. HEYS, An analysis of the effects of the different rays of radium in producing lethal mutations in Drosophila. Amer Naturalist. **63**, 201 (1929) — Radiation and lethal mutations in Drosophila. Amer. Naturalist. **66** (1932). — F. B. HANSON, F. HEYS u. E. STANTON, The effect of increasing X-ray voltages on the production of lethal mutations in Drosophila. Amer. Naturalist **65**, 134 (1931). — F. HOLWECK, S. LURIA u. E. WOLLMAN, Recherches sur le mode d'action des radiations sur les bactériophagues. Acad. Sciences **210**, 639 (1940). — P. JORDAN, Anschauliche Quantentheorie. Berlin 1936 — Die Verstärkertheorie der Organismen in ihrem gegenwärtigen Stand. Naturwiss. **26**, 537 (1938) — Biologische Strahlenwirkung und Physik der Gene. Physik. Z. **39**, 345 (1938) — Die Stellung der Quantenphysik zu den aktuellen Problemen der Biologie. Arch. ges. Virusforsch. **1**, 1 (1939) — Zur Quantenbiologie. Biol. Zbl. **59**, 1 (1939) — Strahlenbiologie der Bakterien. Protoplasma (Berl.) **32**, 464 (1939) — Über die Spezifität von Antikörpern, Fermenten, Viren, Genen. Naturwiss. **29**, 89 (1941). — R. KAPLAN, Zur Frage der physikochemischen Struktur des Chromosoms. Naturwiss. **28**, 79 (1940). — N. K. KOLTZOFF, Physikalisch-chemische Grundlage der Morphologie. Biol. Zbl. **48** (1928) — The structure of the chromosomes and their participation in cell-metabolism. Biol. Z. **7** (1938). — F. C. LANNING u. S. C. LIND, Chemical action of alpha particles from radon on aqueous solutions. J. physic. Chem. **42**, 1229 (1938). — D. E. LEA, A theory of the action of radiations on biological materials capable of recovery. Brit. J. Radiol. **11**, 489, 554 (1938) — Determination of the sizes of viruses and genes by radiation methods. Nature (Lond.) **146**, 137 (1940) — Radiation method for determining the number of genes in the X-Chromosome of Drosophila. J. Genet. **39**, 181 (1940). — D. E. LEA, R. B. HAINES u. C. A. COULSON, The mechanism of the bactericidal action of radioactive radiations. Proc. roy. Soc. **120**, 47 (1936) — The action of radiations on bacteria. Proc. roy. Soc. **123**, 1 (1937). — S. C. LIND, The chemical effects of alpha particles and electrons. New York 1928. — W. H. LOVE, On the existence of critical intensity. Brit. J. Radiol. **11**, 686 (1938). — A. S. MACFARLANE, Chemistry of the plant viruses. Biol. Rev. Cambridge philos. Soc. **14** (1939). — W. V. MAYNEORD, The physical basis of the biological effects of high voltage radiations. Proc. roy. Soc. A **146**, 876 (1934). — W. MINDER, Über die Intensitätsabhängigkeit der Strahlenschädigung. Radiologica clinica (Basel) **8**, 138 (1939). — F. MÖGLICH und R. ROMPE, Zur Theorie fester Isolatoren. Naturw. **29**, 105 u. 129 (1941). — F. MÖGLICH u. M. SCHÖN, Zur Frage der Energiewanderung in Kristallen und Molekülkomplexen. Naturwiss. **26**, 199 (1938). — H. J. MULLER, The problem of genic modification. Verh. 5. internat. Kongr. Vererbgsw., Berlin **1** (1928) — The production of mutations by X-rays. Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. **14**, 714 (1928) — The gene as the basis of life. Proc. 4. int. Congr. Plant. Sci. Ithaca **1** (1929) — Radiation and genetics. Amer. Naturalist **64**, 220 (1930) — Further studies on the nature and causes of mutations. Proc. 6. int. Congr. Genet., Ithaca **1** (1932) — The effect of X-rays on the hereditary material. Sci of Radiology **3**, 305. Springfield 1933 — On the dimensions of chromosomes and genes in dipteran salivary glands. Amer. Naturlist **69** (1935). — The biological effects of radiations with special reference to mutation. Réun. Int. Physique, Chimie et Biologie, Paris (1937) — The present status of the mutation theory. Current Sci. **1938**, 4 — An analysis of the process structural change in chromosomes of Drosophila. J. Genct. **40**, 1 (1940). — H. J. MULLER and S. M. MOTT-SMITH, Evidence that natural radioactivity is inadequate to explain the frequency of natural mutations. Proc. nat. Acad. Sci U. S. A. **16**, 277 (1930). — W. MUND, L'action chimique des rayons alpha. Paris 1935. — C. P. OLIVER, An analysis of the effect of varying the duration of X-ray treatment upon the frequency of mutations. Z. indukt. Abstammgslehre **61**, 447 (1932). — B. RAJEWSKY, Weitere Untersuchungen an der Strahlenreaktion des Eiweißes. Strahlenther. **33**, 362 (1929) — Die Wirkungen der kurzwelligen Strahlen auf Eiweißkörper. Biochem. Z. **227**, 272 (1930) — Untersuchungen über das Grundproblem der biologischen Strahlenwirkung. II. Physikalische Darstellung des Schädigungsvorgangs und ihre experimentelle Prüfung. Zehn Jahre Forsch. Physik.-Med. Grenzgeb. Leipzig 1931 — Theorie der Strahlenwirkung und ihre Bedeutung für die Strahlentherapie. Wissenschaftliche Woche Franfurt a. M. **2**, 75 (1934). — B. RAJEWSKY u. H. DÄNZER, Über einige Wirkungen von Strahlen VI. Z. Physik **89**, 412 (1934). — B. RAJEWSKY u. N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, Höhenstrahlung und die Mutationsrate von Drosophila. Z. indukt. Abstammgslehre **77**, 488 (1939). — J. REBOUL, Théorie générale de l'action des rayons X sur les éléments biologiques. C. r. Acad. Sci. Paris **208**, 17 (1939) — Le facteur de récupération. C. r. Acad. Sci. Paris **208**, 541 (1939). — P. REISS, L'action biologique des rayons X et γ. Paris 1935. — N. RIEHL, Über die Zerstörung von Zinksulfidphosphoren durch α-Strahlung. Ann. Physik (5) **11**, 103 (1931) — Aufbau und Wirkungsweise leuchtfähiger Zinksulfide und anderer Luminophore. Ann. Physik **29**, 636 (1937) — Fortschritte auf dem Gebiete der Lumineszenz fester Stoffe. Angew. Chem. **51**, 301 (1938) — New results with luminescent zinc sulphide and other luminous substances. Trans. Faraday Soc. **35**, 135 (1939) —

Die Energiewanderung in Kristallen und Molekülkomplexen. Naturwiss. **28**, 601 (1940) — Physik und technische Anwendungen der Lumineszenz. Berlin: Julius Springer 1941. — N. Riehl u. M. Schön, Der Leuchtmechanismus von Kristallphosphoren. Z. Physik **114**, 682 (1939). — O. Risse, Die physikalischen Grundlagen der Photochemie. Erg. Strahlenforsch. **5**, 71 (1931). — G. Scheibe, Reversible Polymerisation als Ursache neuartiger Absorptionsbanden von Farbstoffen. Kolloid-Z. **82**, 1 (1938) — Energiefortleitung in Molekülen. Umschau **45**, 161 (1941). — G. Scheibe u. L. Kandler, Anisotropie organischer Farbstoffmoleküle. Nebenvalenz-Bindung als Energieüberträger. Naturwiss. **26**, 412 (1938). — G. Scheibe, A. Schöntag u. F. Katheder, Fluoreszenz und Energiefortleitung bei reversibel polymerisierten Farbstoffen. Naturwiss. **27**, 499 (1939). — K. Sommermeyer, Quantenvorgänge bei der biologischen Strahlenwirkung. Z. Physik **109**, 332 (1938) — Zur statistischen Analyse der Wirkung harter Strahlen auf biologische Objekte I. Strahlenther. **68**, 645 (1940). — L. J. Stadler, Some genetic effects of X-rays in plants. J. Hered. **21** (1930) — The experimental modification of heredity in crop plants, I. and II. Sci. Agricult. **11** (1931). — L. J. Stadler and G. F. Sprague, Genetic effects of ultraviolet radiation on Maize. Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. **22** (1936) — Contrasts of the genetic effects of ultraviolet radiation and X-rays. Science (N. Y.) **85** (1937). — W. M. Stanley, The biophysics and biochemistry of viruses. J. appl. Physics **9** (1938) — The reproduction of virus proteins. Amer. Naturalist **72** (1938). — G. Stubbe, Spontane und strahleninduzierte Mutabilität. Leipzig 1937 — Genmutation. Handbuch Vererbungswissenschaft **23**. Berlin 1938 — Neue Forschungen zur experimentellen Erzeugung von Mutationen. Biol. Zbl. **60**, 113 (1940). — N. W. Timoféeff-Ressovsky, Der Stand der Erzeugung von Genovariationen durch Röntgenbestrahlung. J. Psychol. u. Neur. **39** (1929) — Die bisherigen Ergebnisse der Strahlengenetik. Erg. Strahlenforsch. **5**, 130 (1931) — Mutations of the gene in different directions. Proc. 6. Internat. Congr. Genet., Ithaca **1**, 308 (1932) — The experimental production of mutations. Biol. Rev. Cambridge philos. Soc. **9**, 411 (1934) — Experimentelle Mutationsforschung in der Vererbungslehre. Leipzig u. Dresden 1937 — Auslösung von Mutationen durch Neutronenbestrahlung. Forsch. u. Fortschr. **14** (1938) — Le mécanisme des mutations et la structure du gène. Paris: Hermann 1939 — Eine biophysikalische Analyse des Mutationsvorganges. Nova Acta Leopoldina (Halle) **9**, Nr 60 (1940). — N. W. Timoféeff-Ressovsky und M. Delbrück, Strahlengenetische Versuche über sichtbare Mutationen und die Mutabilität einzelner Gene bei Drosophila melanogaster. Z. indukt. Abstammgslehre **71**, 322 (1936). — N. W. Timoféeff-Ressovsky u. K. G. Zimmer, Strahlengenetische Zeitfaktorversuche an Drosophila melanogaster. Strahlenther. **53**, 134 (1935) — Wellenlängenunabhängigkeit der mutationsauslösenden Wirkung der Röntgen- und Gammastrahlen bei Drosophila. Strahlenther. **54** (1935) — Neutronenbestrahlungsversuche zur Mutationsauslösung bei Drosophila. Naturwiss. **26**, 362 (1938) — Mutationsauslösung durch Röntgenbestrahlung unter verschiedener Temperatur bei Drosophila. Biol. Zbl. **59** (1939) — Strahlengenetik. Strahlentherapie **66**, 684 (1939). — N. W. Timoféeff-Ressovsky, K. G. Zimmer u. M. Delbrück, Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen VI, N. F. **1**, Nr 13 (1935). — J. Vandamme, La décomposition et la synthése radiochimique de l'acide iodehydrique. Bull. Soc. Chim. Belgique **41**, 597 (1932). — F. D. Ward, The production of mutations in Drosophila melanogaster by irradiation with alpha-rays. Genetics **20**, 230 (1935). — W. Wiebe, Die Grundvorgänge der biologischen Strahlenwirkung. Strahlenther. **67**, 69 (1940). — K. Wohl, Zur Theorie der Assimilation. V. Gesamtübersicht. Z. physik. Chem. (B) **37**, 209 (1936). — E. Wollmann, F. Holweck and S. Luria, Effect of Radiations on Bacteriophage C_{16}. Nature (Lond.) **145**, 935 (1940). — E. Wollmann et A. Lacassagne, Evaluation des dimensions des Bactériophages au moyen des rayons X. Ann. Inst. Pasteur **64**, 5 (1940). — R. W. G. Wyckoff, The killing of certain bacteria by X-rays. J. of exper. Med. **52**, 435 (1930) — The killing of colon bacilli by X-rays of different wave lengths. J. of exper. Med. **52**, 769 (1930). — R. W. G. Wyckoff and T. M. Rivers, The effect of cathode rays upon certain bacteria. J. of exper. Med. **51**, 921 (1936). — K. G. Zimmer, Ein Beitrag zur Frage nach der Beziehung zwischen Röntgenstrahlendosis und der dadurch ausgelösten Mutationsrate. Strahlenther. **51** (1934) — Dosimetrische und strahlenbiologische Versuche mit schnellen Neutronen. I. Strahlenther. **63**, 517 (1938) — Zur biophysikalischen Analyse des Vorgangs der Tötung von Drosophilaeiern durch Strahlung. Biol. Zbl. **60**, 287 (1940) — Über eine evtl. Beteiligung radiochemischer Reaktionen in wässerigen Lösungen an biologischen Strahlenwirkungen. Fundam. radiol. (Berl.) **5**, 168 (1940) — Zur Berücksichtigung der biologischen Variabilität bei der Treffertheorie der biologischen Strahlenwirkung. Biol. Zbl. **61**, 208 (1941). — K. G. Zimmer u. N. W. Timoféeff-Ressovsky, Dosimetrische und strahlenbiologische Versuche mit schnellen Neutronen. II. Strahlenther. **63**, 528 (1938) — Note on the biological effects of densely ionizing radiation. Physic. Rev. **55**, 411 (1939).

Mitteilungen aus der Enzymchemie.

Neuere Arbeiten über proteolytische Enzyme.

Die Substrate der proteolytischen Enzyme sind die natürlichen Eiweißkörper und ihre nächsten Spaltprodukte, die Peptide. Die proteolytischen Enzyme gliedern sich demgemäß auch in zwei große Gruppen, in Enzyme, die die natürlichen Proteine in Peptide zu zerlegen vermögen — die Proteinasen —, und in Enzyme, die die verschiedenen Peptide in Aminosäuren aufspalten — die Peptidasen. Weiter unten in diesem Bericht wird dargelegt, wieweit diese Anschauung den heutigen Forschungsergebnissen noch entspricht.

Über die spezifische Wirkungsweise der Peptidasen sind wir schon längere Zeit ziemlich gut orientiert. Aus Arbeiten von Waldschmidt-Leitz, Grassmann, Bergmann u. a. ging hervor, daß die Peptidasen die Spaltung solcher Säureamidbindungen bewirken können, in deren Nähe polare Gruppen — also NH_2- oder COOH-Gruppen bzw. beide Gruppen — lokalisiert sind; man kann deshalb unterscheiden zwischen Aminopeptidasen, die Peptide vom Tripeptid aufwärts vom Aminoende der Peptidkette her hydrolysieren, und Carboxypeptidasen, die umgekehrt Peptide vom Carboxylende her aufspalten. Zu diesen beiden Peptidasegruppen gesellt sich die Dipeptidase, spezifisch eingestellt auf die Spaltung von Dipeptiden, Peptide also, in denen der CO-NH-Bindung sowohl

eine Carboxyl- als auch eine Aminogruppe benachbart ist. Als spezifische Peptidasen sind dann noch die Prolinase zu erwähnen, die Prolinpeptide vom Typus Prolylglycin angreift, und die Prolidase, die Prolinpeptide vom Typus Glycylprolin zu hydrolysieren vermag.

Die Erforschung der spezifischen Wirkungsweise der Proteinasen stieß auf größere Schwierigkeiten, vor allem aus dem Grund, weil keine strukturchemisch definierten, synthetischen Substrate zur Verfügung standen, weil man über den Aufbau der natürlichen Proteine durchaus nicht genügend orientiert war und immer wieder im Eiweißmolekül nach besonderen Strukturelementen fahndete, denen auch die besondere Wirkung der Proteinasen entsprechen sollten. Es fehlte auch nicht an Bemühungen, die fermentative Spaltbarkeit solcher besonderer Strukturelemente nachzuweisen; so hatten japanische Forscher[1]) vor einigen Jahren berichtet, daß Dioxopiperazine mit carboxylhaltigen Seitenketten, wie z. B. Dioxopiperazin-monoessigsäure, abweichend von dem Verhalten der unsubstituierten Dioxopiperazine durch gereinigtes Pankreastrypsin gespalten würden und umgekehrt Dioxopiperazine mit freie Aminogruppen enthaltenden Seitenketten, z. B. Argininanhydrid oder Lysinanhydrid, spezifisch durch Pepsin hydrolysiert würden. Einer Nachprüfung[2]) konnten diese Beobachtungen indes nicht standhalten.

So war man — um Aussagen über die spezifische Wirkungsweise der Proteinasen zu machen — zunächst auf die Erfahrungen angewiesen, die man bei der stufenweisen enzymatischen Hydrolyse von Eiweißkörpern, vor allem der Protamine, machte. Das Auftreten äquivalenter Mengen Carboxyl- und Aminogruppen bei der Einwirkung von gereinigten, enzymatisch einheitlichen Proteinasen auf Eiweißkörper sprach einmal dafür, daß die Leistung dieser Enzymgruppe genau so wie die der Peptidasen in der Lösung von Peptidbindungen besteht[3]). Aber auch die Anschauung, daß im Proteinmolekül Dioxopiperazine ein wesentliches Strukturelement sind, findet in den Ergebnissen der enzymatischen Hydrolyse des Clupeins keinen Anhaltspunkt. Es zeigte sich vielmehr, daß die Spezifität einer echten Proteinase ebenso wie die der Peptidasen allein von der Natur und Anordnung der Bausteine in einem Peptid bestimmt wird, daß auch z. B. Trypsin Peptidbindungen in offenen Peptidketten zerlegt. Waldschmidt-Leitz und Kofranyi[4]) konnten es wahrscheinlich machen, daß Trypsin Peptidbindungen zwischen zwei Argininresten im Innern der Peptidkette zu hydrolysieren vermag. Die Analyse der durch Einwirkung von Proteinasen auf Proteine gewonnenen Abbauprodukte ist heute noch nicht soweit fortgeschritten, daß eine vollkommen sichere Isolierung und Kennzeichnung dieser Abbauprodukte, der Peptide, möglich ist. Man wird deshalb zu definitiven und exakten Aussagen über die spezifische Wirkungsweise der Proteinasen auf diesem Wege erst gelangen können, wenn eine solche Analyse an vielen Beispielen durchgeführt werden kann. Das ist bisher nicht in dem Maße der Fall, daß man die Bindungen, die von den einzelnen Proteinasen bevorzugt gespalten werden, mit Sicherheit kennzeichnen könnte. Es sei aber doch darauf hingewiesen, daß nunmehr eine Methode zur Verfügung zu stehen scheint, die eine solche Analyse ermöglicht. Mittels der Methode der chromatographischen Adsorptionsanalyse ist es Waldschmidt-Leitz und Turba[1]) gelungen, das Gemisch der aus dem Clupein durch tryptischen Abbau gebildeten Peptide in wenigen Schritten und in nahezu quantitativer Ausbeute in seine Bestandteile zu zerlegen. Die Charakterisierung der isolierten Bruchstücke des Protamins, die nicht leicht ist, die aber doch keine unüberwindlichen Schwierigkeiten bereiten dürfte, ist noch nicht vollendet. Man wird aber hoffen können, daß auf diesem Wege einerseits eine weitgehende Strukturaufklärung der Eiweißkörper, andererseits ein Einblick in die spezifische Wirkungsweise der Proteinasen erfolgen kann.

Dabei darf man mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen, daß sich die einzelnen Aminosäuren in der Peptidkette des Proteins in bestimmten Abständen wiederholen und der Bau des Makromoleküls eine große Regelmäßigkeit aufweist. Bergmann und Niemann[2]), die auf dieses Bauprinzip der Proteine neuerdings wieder hinweisen und neue experimentelle Gesichtspunkte für diese Anschauung beibringen können, sprechen von „periodisch strukturierten Peptidketten im Eiweißmolekül". Die zu erwartende Regelmäßigkeit des Proteinmoleküls verspricht, daß eine Auswertung der Ergebnisse, die bei der Isolierung und Charakterisierung der durch Proteinaseeinwirkung entstehenden Spaltprodukte gewonnen werden, für die Kenntnis der Eiweißstruktur und der Spezifität der Proteinasen möglich sein wird, die sonst durch die große Mannigfaltigkeit zunächst zienlich aussichtslos erscheinen möchte.

Auf ganz anderem Wege haben uns nun vor allem Arbeiten von M. Bergmann und seinen Mitarbeitern weitere Kenntnisse über die spezifische Wirkungsweise der Proteinasen vermittelt. Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin, Papain und Kathepsin galten — wie weiter oben ausgeführt wurde — als Enzyme, die lediglich hochmolekulare Eiweißkörper zu spalten vermögen. Sie wurden als Proteinasen den Peptidasen gegenübergestellt, welche nur niedermolekulare Peptide hydrolysieren. Bergmann[3]) suchte indes nach einfachen Substraten für Proteinasen, an denen sich möglicherweise die strukturellen Bedingungen für die spezifische Proteinasewirkung erkennen lassen. Das ist nun auch tatsächlich bis zu einem gewissen Grade gelungen. In der folgenden Tabelle sind Substrate zusammengestellt, aus deren Verhalten gegenüber Pepsin sich die spezifische Wirkungsweise dieses Enzyms zu einem guten Teil erkennen läßt.

So besteht eine deutliche Abhängigkeit der Spaltbarkeit der CO-NH-Bindung im Peptid von der Natur der beiden Aminosäurereste, die an der Peptidbindung beteiligt sind. Tyrosin und Phenylalanin wurden bisher als für die Pepsinwirkung maßgebende Aminosäuren erkannt (1—7). Es ergeben sich aber noch weitere Struktureinflüsse: wird im Carbobenzoxy-

[1]) T. Ishiyama, J. of Biochem. **17**, 285 (1933). — Y. Tazawa, Acta phytochim. (Tokyo) **8**, 331 (1935). — K. Shibata, Acta phytochim. (Tokyo) **8**, 173 (1935).

[2]) E. Waldschmidt-Leitz u. M. Gärtner, Hoppe-Seylers Z. **244**, 221 (1936).

[3]) E. Waldschmidt-Leitz, A. Schäffner u. W. Grassmann, Hoppe-Seylers Z. **156**, 68 (1926).

[4]) E. Waldschmidt-Leitz u. E. Kofranyi, Hoppe-Seylers Z. **236**, 181 (1935).

[1]) E. Waldschmidt-Leitz u. F. Turba, J. prakt. Chem. **156**, 55 (1940). — E. Waldschmidt-Leitz, J. Ratzer u. F. Turba, J. prakt. Chem. **158**, 72 (1941).

[2]) M. Bergmann u. C. Niemann, J. of biol. Chem. **110**, 471 (1935); **118**, 301 (1937); **122**, 577 (1938).

[3]) J. S. Fruton u. M. Bergmann, J. of biol. Chem. **127**, 627 (1939).

Die Wirkung des Pepsins auf synthetische Substrate.

Nr	Substrat	Spaltbarkeit
1	Carbobenzoxy-l-glutamyl-¦l-tyrosin . . .	+++
2	Carbobenzoxy-l-glutamyl-¦l-phenylalanin .	+++
3	Carbobenzoxy-l-glutamyl-l-dijodtyrosin .	—
4	Carbobenzoxy-l-glutamyl-glutaminsäure .	—
5	Carbobenzoxy-l-glutamyl-glycin	—
6	Carbobenzoxy-glycyl-¦l-tyrosin	++
7	Carbobenzoxy-l-tyrosyl-¦l-tyrosin	++
8	Carbobenzoxy-l-glutamyl-¦l-tyrosinamid .	+
9	Carbobenzoxy-l-glutaminyl-¦l-phenylalanin	+
10	Carbobenzoxy-l-glutaminyl-l-tyrosinamid	—
11	Carbobenzoxy-l-glutamyl-¦l-tyrosin-glycin	++
12	l-Glutamyl-l-tyrosin	—
13	Glycyl-l-glutamyl-¦l-tyrosin	+++
14	Carbobenzoxy-l-phenylalanin-¦l-glutaminsäure	+

+++ leicht spaltbar, ++ mäßig spaltbar, + schwer spaltbar, — unspaltbar; ¦ gibt die Angriffsstelle des Enzyms an.

glutamyl-tyrosin (1) eine Carboxylgruppe amidiert, so wird die Spaltbarkeit stark herabgesetzt (8 und 9), werden beide Carboxyle maskiert, so erfolgt keine Pepsinwirkung (10). Die Gegenwart freier Carboxyle ist für die Pepsinwirkung günstig. Liegt die freie α-Carboxylgruppe in größerer Entfernung von der Peptidbindung, so wird auch dadurch die Spaltungsgeschwindigkeit verringert (11). Neben dem günstigen Einfluß der freien Carboxyle zeigt es sich, daß die Pepsinwirkung durch eine der Peptidbindung benachbarte freie Aminogruppe verhindert werden kann (12). Dagegen wird das Tripeptid (13) unter Abspaltung von Tyrosin leicht angegriffen. Außerdem hängt die Spaltbarkeit auch von der Reihenfolge der Aminosäuren ab; (14) wird langsamer hydrolysiert als (2).

Ganz ähnlich lassen sich auch für die pankreatischen Proteinasen, Trypsin und Chymotrypsin, Anhaltspunkte für ihre spezifische Wirkungsweise aus dem Verhalten gegenüber synthetischen Substraten gewinnen[1]).

Die Wirkung des Trypsins und des Chymotrypsins auf synthetische Substrate.

Nr	Substrate	Spaltbar durch	
		Trypsin	Chymotrypsin
1	α-Benzoyl-l-arginin-¦amid . . .	+++	—
2	Benzoyl-l-lysin-¦amid	+	—
3	α-Hippuryl-l-lysin-¦amid . . .	+++	—
4	α-Hippuryl-ε-carbobenzoxy-l-lysin-amid	—	—
5	Benzoyl-l-tyrosyl-¦glycinamid .	—	+++
6	Carbobenzoxy-glycyl-l-tyrosyl-¦glycinamid	—	+++
7	Carbobenzoxy-glycyl-l-phenylalanin-¦glycinamid	—	+
8	Glycyl-l-tyrosyl-¦glycinamid . .	—	+++

[1]) M. Bergmann u. J. S. Fruton, J. of biol. Chem. **118**, 405 (1937); **124**, 321 (1938). — M. Bergmann, J. S. Fruton u. H. Pollok, J. of biol. Chem. **127**, 643 (1939). — K. Hofmann u. M. Bergmann, J. of biol. Chem. **130**, 81 (1938).

Alle untersuchten synthetischen Substrate des kristallisierten Trypsins enthalten eine basische Amino- oder Guanidinogruppe, jedoch keine freie Carboxylgruppe. So wird z. B. Hippuryllysinamid (3), das durch Trypsin sehr leicht spaltbar ist, durch Maskierung der freien ε-Aminogruppe des Lysins mit der Carbobenzoxygruppe unspaltbar (4). Die basische Gruppe scheint für die Wirkung des Trypsins unerläßlich, ein Befund, der sich recht gut mit den Beobachtungen von Waldschmidt-Leitz und Kofranyi (siehe oben) vereinbaren läßt. Als einzige Peptidbindungen in synthetischen Verbindungen, welche durch Chymotrypsin gespalten werden, wurden bisher nur solche erkannt, in denen Tyrosin oder Phenylalanin das Peptidcarboxyl liefert.

Auch für die intrazellulären Proteinasen — die pflanzlichen Proteinasen des Papaintypus und die tierischen Zellproteinasen, das Kathepsin — sind eine Reihe synthetischer Substrate aufgefunden worden; weiter unten wird in einem anderen Zusammenhange darauf eingegangen werden.

Aus den Versuchen mit synthetischen Substraten geht einmal hervor, daß die Proteinasen echte Peptidasen sind, und weiterhin, daß im allgemeinen durch diese Fermente Peptidbindungen in der Mitte der Peptidkette gespalten werden, Peptidbindungen also, denen weder Carboxylgruppen noch Aminogruppen benachbart sein müssen. Bergmann[1]) bezeichnet deshalb die Proteinasen als „Endopeptidasen", während er die Peptidasen (Dipeptidase, Aminopeptidase usw.) mit den Namen „Exopeptidasen" belegt. Diese Scheidung der proteolytischen Enzyme in Endo- und Exopeptidasen, die sich mit der alten Einteilung in Proteinasen und Peptidasen im übrigen deckt, trifft wohl den Kern der Sache; indes hat es sich bei weiterer Untersuchung herausgestellt, daß doch auch Überschneidungen möglich sind. Aus dem Tripeptid Glycyl-glutamyl-tyrosin wird durch Pepsin ziemlich leicht Tyrosin in Freiheit gesetzt. Es zeigt sich also, daß das Pepsin nicht nur im Innern einer Peptidkette liegende Peptidbindungen zu spalten vermag, sondern auch solche, welche am Carboxylende der Kette liegen. Hiermit in Übereinstimmung ist die von Calvery[2]) und früher von anderen Autoren beobachtete Abspaltung von Tyrosin aus Eieralbumin durch Pepsin. Auch andere Proteinasen, z. B. das Papain, liefern bei Einwirkung auf Eiweißkörper freie Aminosäuren. Man kommt also zu dem Schlusse[3]), daß der Beginn des Abbaus von Proteinen, die infolge ihres hohen Molekulargewichtes nur geringe Mengen an freien α-Amino- und α-Carboxylgruppen enthalten, nur von solchen Enzymen durchgeführt wird, welche diese Gruppen nicht benötigen, nämlich von Proteinasen (Endopeptidasen). Das Ausmaß der Spaltung von Proteinen durch Proteinasen ist bestimmt durch die Struktur des Proteins und durch die Spezifität der Proteinasen. In manchen Fällen verläuft der Abbau unter Bildung von großen Mengen von Aminosäuren. Jedoch ist die Spezifität der Proteinasen derart, daß sie ein Protein nicht vollständig in Aminosäuren zerlegen können. Um dies zu erreichen, muß die Wirkung der Proteinase ergänzt werden durch die von Exopeptidasen.

Die Erforschung der spezifischen Wirkungsweise

[1]) M. Bergmann, Zervas u. J. S. Fruton, J. of biol. Chem. **116**, 189 (1936); **118**, 405 (1937). — M. Bergmann u. C. Niemann, J. of biol. Chem. **118**, 781 (1937).

[2]) Calvery u. Schoch, J. of biol. Chem. **113**, 21 (1940).

[3]) M. Bergmann u. C. Niemann, J. of biol. Chem. **122**, 572 (1938).

der Proteinasen kann heute von zwei Seiten her vorwärtsgetrieben werden: mit Hilfe von Spezifitätsuntersuchungen an synthetischen Substraten und durch das Studium der Spaltprodukte, die bei der Einwirkung des betreffenden Enzyms auf Eiweißkörper entstehen. Das läßt hoffen, daß wir über die strukturellen Bedingungen der Proteinasewirkung bald ein genaues und zuverlässiges Bild gewinnen werden, wenngleich auf beiden Wegen noch große Hindernisse zu überwinden sein werden; denn in dem einen Fall sind die Möglichkeiten der Peptidsynthesen nicht unbeschränkt (z. B. können Argininpeptide bisher nicht synthetisch gewonnen werden), im anderen Fall ist die Trennung und Charakterisierung der Proteinspaltprodukte eine noch nicht zur vollen Zufriedenheit gelöstes Problem.

Vorbereitet und ermöglicht worden sind die Untersuchungen über die Spezifität proteolytischer Enzyme erst durch die Darstellung der Enzyme in enzymatisch einheitlicher Form (WALDSCHMIDT-LEITZ, GRASSMANN, NORTHROP u. a.). Besonders die NORTHROPsche Schule[1]) hatte darin durch Darstellung kristallisierter Proteinasen (Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin) einen ganz großen Fortschritt errungen. Papain konnte durch BALLS[2]) kristallisiert erhalten werden.

Unbefriedigt sind unsere Kenntnisse hingegen über das Kathepsin — das Proteinasesystem tierischer Zellen. Man konnte bis vor kurzem annehmen, daß sich das proteolytische System der Zellen und Gewebe aus einer Proteinase — dem Kathepsin, das sein Wirkungsoptimum in schwachsaurem Gebiet bei p_H 4—5 besitzt, — und aus Peptidasen (Exopeptidasen), und zwar aus einer sog. katheptischen Carboxypolypeptidase und aus den ereptischen Enzymen—Aminopolypeptidase und Dipeptidase — zusammensetzt. Von der Proteinase, die man unter den Papaintypus einreihte, konnte gezeigt werden, daß sie durch reduzierende Stoffe, wie Sulfhydrylverbindungen, Blausäure u. a., in ihren maximalen Aktivierungszustand versetzt wird[3]). Ebenso wie die Wirkung der Proteinase, erschien die der katheptischen Carboxypolypeptidase von der Anwesenheit reduzierender Stoffe abhängig.

Einige neuere Arbeiten scheinen dafür zu sprechen, daß die Proteinase der tierischen Zelle sich aus mehreren Komponenten zusammensetzt. Ergebnisse einer Arbeit von ANSON[4]) gifeln darin, daß entgegen früherer Befunde die eigentliche Proteinase der tierischen Zelle nicht abhängig von der Anwesenheit reduzierender Stoffe sei. Der Einfluß, den diese Stoffe auf die Gesamtproteolyse ausüben, rührt nach der Ansicht ANSONS nicht von der Aktivierung einer Proteinase her, sondern von der einer spezifischen Peptidase. Diese Ansicht gründet sich auf Ergebnisse, die mittels einer Methode gewonnen wurden, die nicht die Gesamtproteolyse erfaßt — wie es bei der üblichen Bestimmung des Carboxyl- oder Aminogruppenzuwachses der Fall ist —, sondern die ersten Stadien der Proteolyse gesondert von einem etwaigen weiteren Abbau zu erfassen erlaubt.

Auch Arbeiten von M. BERGMANN[5]), die die Spezifitätsuntersuchungen der katheptischen Enzyme auf weitere Grundlage zu stellen versuchen, sprechen dafür, daß das proteolytische System der tierischen Zelle komplizierter zusammengesetzt ist, als man bisher annahm. Danach muß man mindestens zwischen 3 Typen proteolytischer Wirksamkeit in der tierischen Zelle (Rindermilz) unterscheiden. Der erste Typ wirkt auf Substrate (wie z. B. Carbobenzoxy-l-glutamyl-l-tyrosin), von denen bekannt ist, daß sie spezifisch durch kristallisiertes Pepsin bei p_H 4 gespalten werden. Von beiden Enzympräparaten wird dabei die Bindung zwischen dem Glutamyl- und dem Tyrosinrest hydrolysiert. Diese Spaltung erfolgt auch in Abwesenheit von SH-Verbindungen; Jodessigsäure ist ohne Einfluß. Eine zweite Gruppe von Substraten ist diejenige, die auch durch Papain hydrolysiert wird; die Substrate dieser Gruppe werden von Milzextrakt nur in Gegenwart von Cystein und Glutathion gespalten. Jodessigsäure hemmt diese Hydrolyse. Ein dritter Enzymtyp spaltet Substrate mit freier α-Aminogruppe, wobei Aktivierung durch Ascorbinsäure erfolgt. Substitution der Aminogruppe durch den Carbobenzoxyrest verhindert die aktivierende Wirkung der Ascorbinsäure.

Man kann also danach zwischen zwei Endopeptidasen unterscheiden, von denen die eine durch Sulfhydrylgruppen und Jodessigsäure nicht beeinflußt wird, die andere durch reduzierende Stoffe aber aktiviert und von Jodessigsäure in ihrer Wirksamkeit gestört wird. Die Isolierung der einzelnen Enzymtypen ist bis jetzt nicht durchgeführt. Erst wenn das gelungen ist, wird eine gesicherte Grundlage für die weitere Erforschung der spezifischen Wirkungsweise der Proteinasen der tierischen Zelle gegeben sein.

Trotz vieler Arbeiten über die Aktivierung der papainähnlichen Enzyme durch Sulfhydrylverbindungen und Blausäure kann über den Mechanismus dieser Aktivierung noch keine endgültige Aussage gemacht werden. Daß es sich hierbei wohl nicht allein um eine Beseitigung von Hemmungskörpern (Schwermetallhemmung) handelt, steht fest. Nach BERSIN[1]) sind die papainähnlichen Enzyme selbst Proteine mit S-S bzw. SH-Systemen und deshalb reversible Thiolsysteme. Der Vorgang der Papain- oder Kathepsinaktivierung entspricht dann folgender Reaktion: Enz-S-S-Enz + 2 R-SH → 2 Enz-SH + R-S-S-R. Voll bewiesen konnte diese an sich sehr einleuchtende Vorstellung bis jetzt nicht werden; aber viele experimentelle Befunde sprechen dafür.

In letzter Zeit haben FRUTON und BERGMANN[2]) gegen die BERSINsche Anschauung Stellung genommen. Mit Blausäure oder Thiolen aktiviertes Papain konnte von ihnen durch Fällung mit Isopropylalkohol in inaktive Form übergeführt werden, die mit Blausäure neuerdings aktiviert werden konnte. Würde die Aktivierung nur auf einer Reduktion von S-S-Gruppen beruhen, so — schließen FRUTON und BERGMANN — ist es nicht verständlich, warum diese Aktivierung durch Ausfällung völlig beseitigt werden sollte. Die Beobachtungen würden einfacher zu verstehen sein, wenn statt einer Aktivierung durch Reduktion eine solche durch die Bindung von Blausäure an das Ferment angenommen wird. Blausäure und Thiole hätten dann Co-Fermentfunktion. Würden diese verschiedenen, aktivierenden Verbindungen als Co-Ferment gebunden, so wäre es möglich, daß die Aktivität

[1]) NORTHROP u. KUNITZ, J. gen. Physiol. **16**, 267 (1932); **17**, 165 (1933); **18**, 433 (1935).

[2]) A. K. BALLS, LINEWEAVER u. THOMPSON, Science (N. Y.) **86**, 379 (1937).

[3]) E. WALDSCHMIDT-LEITZ, A. SCHÄFFNER, J. BEK u. E. BLUM, Hoppe-Seylers Z. **188**, 17 (1930).

[4]) M. L. ANSON, J. gen. Physiol. **20**, 561 (1937).

[5]) M. BERGMANN, J. S. FRUTON u. H. FRAENKEL-CONRAT, J. of biol. Chem. **119**, 35 (1937). — J. S. FRUTON u. M. BERGMANN, J. of biol. Chem. **130**, 19 (1939).

[1]) T. BERSIN u. Mitarbeiter, Hoppe-Seylers Z. **220**, 209 (1933); **222**, 177 (1933); **233**, 59 (1935).

[2]) J. S. FRUTON u. M. BERGMANN, J. of biol. Chem. **133**, 153 (1940).

des Fermentes mit verschiedenen Co-Fermenten verschieden sein würde. In der Tat konnte auch bei Verwendung von synthetischen Substraten eine stärkere Aktivität von Papain-Cystein als von Papin-Blausäure beobachtet werden. Wieweit diese Schlußfolgerung berechtigt ist, wird man weiteren experimentellen Arbeiten überlassen müssen.

Die enzymatische Peptid- und Eiweißsynthese. Das Gleichgewicht zwischen Aminosäuren und Peptiden, wie offenbar auch zwischen Peptiden und Proteinen, liegt weit auf der Seite der Spaltung. Das ist der Grund, warum eine fermentative Synthese von Peptiden und Proteinen in vitro bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte, obwohl es in der Literatur eine ganze Reihe von Beobachtungen gibt, nach denen eine enzymatische Eiweißsynthese stattfinden kann. Theoretisch wichtig sind vor allem Arbeiten von VOEGTLIN[1]), BERSIN[2]) und RONDONI[3]). VOEGTLIN findet in Gegenwart von Papain bei relativ hohem Sauerstoffdruck, bei einem p_H in der Gegend des Neutralpunktes, bei anfänglich hoher Konzentration von Thiolen, die zur Bildung genügend großer Disulfidmengen führt und zuletzt bei einer genügenden Konzentration an Proteinspaltprodukten eine Proteinsynthese. Ihr Eintritt wurde sowohl an der Zunahme von Proteinstickstoff in den mit Trichloressigsäure fällbaren Produkten als auch durch Abnahme der Zahl der freien Aminogruppen nachgewiesen. Die Versuche werden im allgemeinen so ausgeführt, daß Proteine (Fibrin, Eieralbumin, Casein u. a.) mit Papain bei Anwesenheit von Glutathion als Aktivator bis zu einem nicht zu überschreitenden, bestimmten Punkt abgebaut werden, worauf dann durch Belüftung und Einhaltung der übrigen, angegebenen Bedingungen die Proteolyse zum Teil wieder rückgängig gemacht werden soll. Unter aeroben Bedingungen, nach BERSIN besonders in Gegenwart von Oxydationskatalysatoren würde demnach eine Umkehrung der Proteolyse eintreten, wobei also nicht mit Sulfhydrylgruppen aktiviertes Papain, sondern Papain + S-S-System die synthetische Leistung vollbringen soll.

Auch Beobachtungen an lebenden Objekten sprechen im allgemeinen für diese Anschauung. Von MOTHES[4]) ist mit Hilfe der Methode der Vakuuminfiltration gezeigt worden, daß die Lage des Redoxpotentials dafür entscheidend ist, ob in der lebenden Pflanze aus zugeführten Aminosäuren eine Proteinsynthese stattfindet oder ob Proteolyse eintritt. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Hefe, die bekanntlich bei großer Sauerstoffzufuhr um ein Vielfaches schneller wächst (Eiweißsynthese) als unter anaeroben Bedingungen. Doch sind gerade Beobachtungen an lebenden Objekten nicht leicht einer eindeutigen Erklärung zu unterwerfen.

Trotz dieser Befunde von VOEGTLIN, BERSIN u. a. ist das Problem der enzymatischen Eiweißsynthese in vitro und in vivo noch in einem wenig befriedigenden Zustand. Zunächst haben in der letzten Zeit die Beobachtungen VOEGTLINS durch LINDERSTRØM-LANG[1]) und seine Mitarbeiter Widerspruch gefunden. Diese Forscher haben die Resultate der Amerikaner keineswegs reproduzieren können; sie haben auch deren Messungen einige kritische Bedenken entgegengesetzt. So kann der Schwund von Aminogruppen in Gewebeautolysaten, die Zucker enthalten, nicht als ein strenges Kriterium für eine Proteinsynthese angesehen werden, weil Zucker Aminogruppen — bestimmt nach VAN SLYKE — zum Verschwinden bringt. Andererseits geben Abbauprodukte aus Proteinen mit höheren S-Gehalt (Keratin) bei Belüftung ein geringes aber deutliches Anwachsen der mit Trichloressigsäure fällbaren Verbindungen zugleich mit einem schwachen Abfall der Carboxylgruppen (gemessen nach WILLSTÄTTER und WALDSCHMIDT-LEITZ). Der Wechsel der Löslichkeit in Trichloressigsäure wird aller Wahrscheinlichkeit nach der Bildung von S-S-Brücken zwischen den Peptiden, der Abfall des Titrationswertes dem Schwund der SH-Gruppen, die zu einem geringen Teil in alkoholischer Lösung erfaßt werden, zuzuschreiben sein. Wie leicht Gemische von Proteinen und Proteinabbauprodukten durch chemische Einflüsse so verändert werden, daß eine Zunahme der mit Trichloressigsäure fällbaren Verbindungen eintritt, zeigte RONDONI[2]). Alles in allem sind also enzymatische Proteinsynthesen in vitro und die Bedingungen unter denen sie in vivo stattfinden sollen, keineswegs gesichert.

M. BERGMANN[3]) versuchte der Frage der enzymatischen Synthese von Peptidbindungen durch Proteinasen mittels Verwendung einfacher Aminosäuren und Peptidderivate als Substrate beizukommen. Tatsächlich gelang es in zahlreichen Beispielen, eine Synthese von Peptidbindungen zu erreichen. So wurde z. B. unter Einwirkung von mit Cystein aktiviertem Papain auf Benzoyl-l-leucin und Leucinanilid das Peptidderivat Benzoyl-l-leucyl-l-leucinanilid gebildet. Die Synthesen erfolgen nur, wenn das Papain seine natürlichen Aktivatoren noch enthält. Die Reaktion wird durch Cystein, Glutathion und Blausäure (das sind Aktivatoren der Spaltung) gefördert, nicht aber durch Cystin. p_H, Aktivatoren und Temperatur sind identisch mit den Bedingungen, welche für die enzymatische Hydrolyse optimal sind. Ob Synthese oder Hydrolyse vorherrscht, hängt von der Natur der Substrate ab; verhältnismäßig kleine Strukturunterschiede können hier ausschlaggebend sein. So wird Hippurylamid unter den gleichen Bedingungen vollkommen zu Hippursäure und Ammoniak hydrolysiert, unter denen Hippurylanilid aus Hippursäure und Anilid synthetisiert wird. Die Synthese der Peptidbindung gelingt besonders leicht, wenn substituierte Aminosäuren verwendet werden, deren Peptide sehr wenig löslich sind. Diese synthetischen Reaktionen sind nun nicht allein auf die papainähnlichen (intrazellulären) Enzyme beschränkt; auch mit anderen Proteinasen, wie mit Chymotrypsin aus Pankreas, kann unter geeigneten Bedingungen die Synthese von Peptidbindungen erreicht werden.

---

[1]) C. VOEGTLIN, M. E. MAVER u. J. M. JOHNSON, Science (N. Y.) **77**, 92 (1933) — J. of Pharmacol. **48**, 241 (1933). — M. E. MAVER u. C. VOEGTLIN, Enzymologia **6**, 219 (1939).

[2]) T. BERSIN u. H. KÖSTER, Hoppe-Seylers Z. **233**, 59 (1935).

[3]) P. RONDONI u. L. POZZI, Hoppe-Seylers Z. **219**, 22, (1933); **235**, 81 (1935).

[4]) MOTHES, Naturwiss. **20**, 102 (1932); **21**, 883(1933) — Planta (Berl.) **19**, 117 (1933).

[1]) K. LINDERSTRØM-LANG u. G. JOHANSEN, Enzymologia **7**, 239 (1939). — H. H. STRAIN u. K. LINDERSTRØM-LANG, Enzymologia **7**, 241 (1939). — H. H. STRAIN, Enzymologia **7**, 133 (1939). — H. H. STRAIN u. K. LINDERSTRØM-LANG, C. r. Lab. Carlsberg **23**, 168 (1940).

[2]) P. RONDONI u. L. POZZI, Hoppe-Seylers Z. **235**, 81 (1935).

[3]) M. BERGMANN u. H. FRAENKEL-CONRAT, J. of biol. Chem. **119**, 707 (1937); **124**, 1 (1938).

Synthetische Vorgänge spielen auch bei einer merkwürdigen Beobachtung, die BEHRENS und BERGMANN[1]) bei Spaltungsversuchen mit synthetischen Substraten machen konnten, eine Rolle. Peptide und Peptidderivate, wie Glycinanilid, Glutaminsäuremonoanilid, Glycyl-leucin, die absolut resistent gegen Papain sind, werden überraschenderweise bei Gegenwart von Serum, das selbst enzymatisch inaktiv ist, gespalten. Auf der Suche nach ähnlichen Aktivatoren bekannter Zusammensetzung zeigte es sich nun, daß Acetyl-phenylalanyl-glycin ebenfalls die Spaltung dieser Substrate durch Papain aktiviert. Aus den bei diesen Umsetzungen entstehenden Produkten folgt, daß z. B. Acetyl-phenylalanyl-glycin mit Glycyl-leucin unter der Wirkung des Papains zuerst peptidartig zu Acetyl-phenylalanyl-glycyl-glycyl-leucin zusammentritt, worauf dann dieses neu entstandene Peptid so vom Ferment gespalten wird, daß nacheinander Leucin und 1 Mol Glycin abgespalten werden.

An dieser Stelle sei auch auf eine andere interessante und neuartige Reaktionsweise des Papains hingewiesen, von der M. BERGMANN und Mitarbeiter[2]) berichten. Außer hydrolysierende und synthetisierende Eigenschaften besitzen die intrazellulären Enzyme vom Typus des Papains nämlich auch die Fähigkeit, Umamidierungen hervorzurufen, etwa wie es folgendes Schema wiedergibt.

$$R \cdot CO - NH \cdot CHR' \cdot CO - NHR'' + NH_2 \cdot R''' \rightarrow$$

$$R \cdot CO - NH \cdot CHR' \cdot \underset{\displaystyle NHR'''}{\overset{\displaystyle OH}{C}} - NHR'' \rightarrow$$

$$R \cdot CO - NH \cdot CHR' \cdot CO - NHR''' + NH_2R'' .$$

So bildet z. B. Hippursäureamid und Anilin in Anwesenheit von Papain Hippurylanilid und Ammoniak; oder es findet zwischen Benzoyl-l-leucin und Glycinanilid eine Umsetzung statt, die zu Benzoyl-l-leucinanilid und Glykokoll führt. Es erfolgt also dabei ein Ersatz des Glycinrestes durch Benzoyl-leucin.

Vergleicht man die Bedingungen unter denen BERGMANN bei seinen Syntheseversuchen arbeitet mit denen VOEGTLINS, so ergibt sich ein großer Unterschied; die Synthese erfolgt nach BERGMANN unter den nämlichen Bedingungen wie die Hydrolyse; maßgebend ist allein die Lage des natürlichen Gleichgewichtes, eine ohne jede zusätzliche Annahme verständliche Tatsache. BERGMANN[3]) vertritt darüber hinaus die Ansicht, daß der Aufbau eines Proteins durch Fermente so verläuft, daß das Reaktionsprodukt einer Synthese gleich wieder Substrat für eine neue Reaktion ist, somit fortgeschafft wird und weitere fermentative Synthesen zuläßt. Es ist nach BERGMANN wahrscheinlich, daß der Prozeß der Proteinsynthese und Proteinhydrolyse in vivo unter identischen Bedingungen verläuft und oft gleichzeitig; es muß ferner die Proteinsynthese in vivo nicht notgedrungen auf solche Weise fortschreiten, daß ein Aminosäurerest nach dem anderen zusammengekettet wird, man kann auch an die Möglichkeit denken, daß das Enzym eine Anzahl von Proteinbruchstücken von verschiedener Größe und struktureller Verschiedenheit zur Verfügung hat und diese Bruchstücke einer Reihe von Umwandlungen aussetzt (Abbau, Synthese und Substituierung), bis jener strukturelle Typus des Proteins gebaut worden ist, der in Gegenwart des Enzyms stabil ist.

Nach VOEGTLIN, BERSIN u. a. tritt dagegen eine Eiweißsynthese nur dann ein, wenn das Enzymsystem in einem oxydierten Zustand vorliegt, eine Annahme, die nicht ohne Zuhilfenahme von Zusatzhypothesen verständlich erscheint; denn durch eine Änderung des Fermentes allein wird keine Änderung im Gleichgewicht der zu katalysierenden Reaktion hervorgerufen, es sei denn, daß eine Änderung des Gleichgewichtes durch eine zusätzliche Energieänderung des Systems eintritt. Beobachtungen am lebenden Objekt (MOTHES) sprechen dafür, daß die Eiweißsynthese mit Oxydationsvorgängen gekoppelt ist, daß also eine solche geforderte Energieänderung möglicherweise eintreten kann, sie sagen aber nichts darüber aus, wie diese Koppelung zustande kommt.

Ist demgemäß schon das Zustandekommen der Peptidbindung im Eiweißmolekül noch kein befriedigend gelöstes Problem, so verschärfen sich die Schwierigkeiten, wenn man darüber hinaus nach einer Erklärung der spezifisch geordneten Aneinanderlagerung der einzelnen Bausteine in der außerordentlichen Mannigfaltigkeit der Proteine sucht. Bei dem embryonalen Wachstum sucht man die dirigierenden Einflüsse aus den Genen und aus den nacheinander eingeschalteten Organisatoren herzuleiten, bei der Neubildung von Gewebeeiweiß können vielleicht die schon bestehenden Zellproteine mit ihren speziellen Gittern intermolekularer Kräfte als Vorbilder dienen, oder es können — wie BERGMANN und NIEMANN meinen — die intrazellulären Proteinasen eine so hohe Spezifität haben, daß sie neben ihrer Funktion Peptidbindungen zu synthetisieren auch als echte Organisatoren bei der Proteinsynthese gelten. Auf die Gedanken, die in dieser Beziehung heute aktuell sind näher einzugehen, ist in diesem Rahmen nicht möglich; experimentell gesicherte Befunde liegen auch noch nicht vor.

A. SCHÄFFNER, Prag.

[1]) O. K. BEHRENS u. M. BERGMANN, J. of biol. Chem. **129**, 587 (1939).

[2]) M. BERGMANN u. H. FRÄNKEL-CONRAT, J. of biol. Chem. **119**, 707 (1937); **124**, 1 (1938).

[3]) M. BERGMANN u. H. FRAENKEL-CONRAT, J. of biol. Chem. **119**, 707 (1937). — M. BERGMANN u. C. NIEMANN, Science (N. Y.) **86**, 187 (1937).

Kurze Originalmitteilungen.

Für die kurzen Originalmitteilungen ist ausschließlich der Verfasser verantwortlich.

Modellbetrachtungen zur HF—HF-Bindung.

An Hand von Dampfdichtemessungen von FREDENHAGEN[1]) an Fluorwasserstoffdämpfen konnte gezeigt werden[2]), daß im HF-Dampf *Einer-* und *Mehrfach*-Moleküle aller höherer Zähligkeiten miteinander im Gleichgewicht stehen, somit HF das erste bekannte Beispiel einer Kettenassoziation im Gaszustand ist.

Die aus der T-Abhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten berechnete Bildungswärme eines Doppelmoleküls $(HF)_2$ ist: $W_{HF+HF \rightarrow (HF)_2} = 28 \pm 3$ kcal. Die Kettenverlängerung durch Anlagerung weiterer HF-Moleküle erfolgt ziemlich unabhängig von der Kettenlänge mit: $W_{(HF)_n + HF \rightarrow (HF)_{n+1}} \approx 5$ kcal $\pm$ 50 %.

Die Elektronenbeugungsmessungen[3]) zeigen, daß die $(HF)_n$-Ketten Zickzackketten sind mit einem Kettenwinkel von etwa 135°—145° und einem F—F-Abstand von 2,5 bis 2,6 Å.

Zur Deutung der HF—HF-Bindung.

A. Quantenmechanische Resonanz.

Weder kann es sich um eine Elektronenisomerie:

$$H—F \rightarrow H—F \leftarrow\!\!\rightarrow F—H \leftarrow F—H$$

[1]) W. FREDENHAGEN, Z. physik. Chem. (B) **4**, 214 (1929).

[2]) Vgl. auch W. H. RODEBUSH u. A. L. KLINGELHOEFER, J. Amer. chem. Soc. **55**, 130 (1933).

[3]) L. PAULING u. L. O. BROCKWAY, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1223 (1937).

oder $(HFH)+F^- \longleftrightarrow F^-(HFH)$

noch um eine Protonenmesomerie: z. B.

$H^+(FHF)^- \longleftrightarrow (FHF)^-H^+$

handeln, da zu den beiden Formen verschiedene Kernanordnungen gehören und schon bei einer Resonanzenergie von 10 kcal, die durch solch einen Platzwechsel erklärt werden sollen, die Platzwechselfrequenz ν, gemäß $U = h\nu$, etwa 10^{14} sec^{-1} sein müßte, was völlig ausgeschlossen ist[4]). Dazu kommt die Schwierigkeit, daß bekanntermaßen das Proton in die Elektronenhülle des F^- eindringt, was die Annahme einer Mesomerie (Resonanz) zwischen polaren Formen sehr fraglich erscheinen läßt. Zum Beispiel ist die Bildung von $F^-(HFH)^+$ aus zwei HF mit 140 kcal *endotherm*

B. Dipolanziehung.

Die Annahme einer Dipolanziehung mit überlagerter Induktion gibt auch bei Mitberücksichtigung des Dispersionseffektes zu kleine Wechselwirkungsenergien, wie Tabelle 1 zeigt, in der $W_{\rightarrow\rightarrow}$ und $W_{\rightarrow\leftarrow}$ nach Gl. (1) und (2) mit $\mu = 2\cdot10^{-18}$ und einem Abstoßungsexponenten $n = 9$ berechnet sind[5]).

$$W_{\rightarrow\rightarrow} = +\frac{4}{3}\mu^2\frac{(r^3-\alpha_{HF})}{(r^3-2\alpha_{HF})^2} + \frac{1}{3}\frac{C}{r^6}. \qquad (1)\ ^{7})$$

$$W_{\rightarrow\leftarrow} = +\frac{1}{3}\mu^2\frac{(2r^3+3\alpha_{HF})}{(r^3-\alpha_{HF})^2} + \frac{1}{3}\frac{C}{r^6}. \qquad (2)\ ^{7})$$

Tabelle 1.

$r_\mu - \mu$	α_{HF}	$W_{\rightarrow\rightarrow}$	$W_{\rightarrow\leftarrow}$
$2{,}5\cdot10^{-8}$	$0{,}9\cdot10^{-24}$	6,8 kcal	3,2 kcal

C. Elektrostatisches Näherungsmodell.

(Coulombsche Wechselwirkung mit überlagerter Polarisation.)

I. Die H—F-Bindung nach Born-Heisenberg[8]).

Man betrachtet modellmäßig und näherungsweise HF aus H^+ und F^- zusammengesetzt, wobei H^+ die Elektronenhülle des F^- stark polarisiert. Die Polarisierbarkeit soll für $r < r_{F^-}$ unstetig auf α_{eff} abfallen. Das von H^+ in F^- induzierte Moment $p_{F^-} = \alpha_{eff}\cdot\frac{e}{r^2_{0HF}}$ ist dem ursprünglichen Moment $\mu_{H^+-F^-}$ entgegengesetzt gerichtet. Es ist:

Das *Gesamtmoment*:

$$\mu_{HF} = e\cdot r_{0HF} - \alpha_{eff}\frac{e}{r^2_{0HF}}. \qquad (3)\ ^{8})$$

Die *Bildungswärme*:

$$\left.\begin{aligned} W_{H^+ + F^- \rightarrow HF} &= +\frac{4}{5}\frac{e^2}{r_{0HF}} \\ &+ \frac{1}{5}\frac{e^2\alpha_{eff}}{2r^4_{0HF}} + \frac{e^2(\alpha_{F^-}-\alpha_{eff})}{2r^4_{F^-}}. \end{aligned}\right\} \qquad (4)\ ^{8})$$

Aber auch eine mehr summarische Beziehung:

$$W_{H^+ + F^- \rightarrow HF} = +\frac{6}{7}\frac{e^2}{r_{0HF}} + \frac{3}{7}\frac{\alpha_{eff}}{2}\frac{e^2}{r^4_{0HF}} \qquad (4')$$

mit einem Abstoßungsexponenten $n = 7$ gibt die experimentellen Werte W befriedigend wieder[5]) [Tabelle 2 [9])].

II. Die HF—HF-Bindung in den $(HF)_n$-Übermolekülen.

a) *Berechnungen:* Auf dieselbe Weise bekommt man für beliebig wählbare Orientierungen der HF-Moleküle zueinander folgende Wechselwirkungsenergien[5]):

Doppelmoleküle[10]).

$$W_{2\,HF\rightarrow(HF)_2} = e^2\left[\frac{1}{r_{14}}+\frac{1}{r_{23}}-\frac{1}{r_{13}}-\frac{1}{r_{24}}\right] + \frac{\alpha_{eff}}{2}\left(\mathfrak{E}^2_{I}-\frac{e^2}{r^4_{12}}\right) + \frac{\alpha_{eff}}{2}\left(\mathfrak{E}^2_{II}-\frac{e^2}{r^4_{34}}\right) + \frac{p_I\cdot p_{II}}{r^3_{24}}\left[2\cos(180-\varphi'_I)\cos\varphi'_{II} - \sin(180^\circ-\varphi'_I)\sin\varphi'_{II}\right]. \qquad (5)$$

Dreiermoleküle.

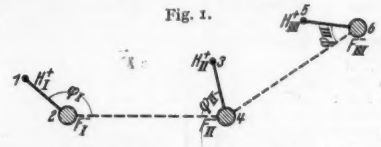
$$W_{3\,HF\rightarrow(HF)_3} = e^2\left[\frac{1}{r_{36}}+\frac{1}{r_{25}}+\frac{1}{r_{14}}+\frac{1}{r_{16}}+\frac{1}{r_{45}}+\frac{1}{r_{56}}-\frac{1}{r_{15}}-\frac{1}{r_{35}}-\frac{1}{r_{34}}-\frac{1}{r_{46}}-\frac{1}{r_{15}}-\frac{1}{r_{26}}\right] + \frac{\alpha_{eff}}{2}\left(\mathfrak{E}^2_{I}-\frac{e^2}{r^4_{12}}\right)+\frac{\alpha_{eff}}{2}\left(\mathfrak{E}^2_{II}-\frac{e^2}{r^4_{34}}\right)+\frac{\alpha_{eff}}{2}\left(\mathfrak{E}^2_{III}-\frac{e^2}{r^4_{56}}\right)+U_{p_I p_{II} p_{III}}\ ^{11}).$$

b) *Ergebnisse der Berechnungen:*

1. Für $r_{0H-F} = 0{,}92$ Å und $r_{F-F} = 2{,}5$ Å und beliebige Winkel φ_I und φ_{II} ist für $(HF)_3$ die Konfiguration minimaler potentieller Energie die, bei der $\varphi_I = 0°$ und $\varphi_{II} = 83°$ ist. Die parallele und antiparallele Orientierung liefert kleinere Energiewerte (Tabelle 3).

2. Die Konfiguration minimaler potentieller Energie im $(HF)_3$ bzw. in den $(HF)_n$-Molekülen ist die, bei der die HF-

Fig. 1.



Moleküle *antiparallel* gelagert sind (Tabelle 4). In bemerkenswerter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Elektronenbeugungsmessungen bekommt man bei dieser Konfiguration mit $r_{F-F} = 2{,}5$ bis $2{,}6$ Å und $r_{H-F} = 0{,}92$ bis $0{,}95$ Å einen Kettenwinkel von $135 \pm 3°$ (Fig. 2).

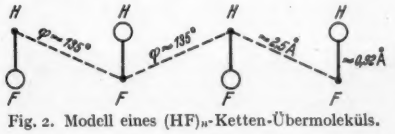


Fig. 2. Modell eines $(HF)_n$-Ketten-Übermoleküls.

3. Die berechneten Absolutwerte der Bildungswärmen $W_{(HF)_2}$ und $W_{(HF)_3}$ sind innerhalb der in solchen Rechnungen enthaltenen Ungenauigkeiten in guter Übereinstimmung mit den aus den Dampfdichten[2]) berechneten Werten.

Tabelle 2.

r_{0HF}	μ_{HF}	α_{eff}	r_{F^-}	W (Gl. 4)	W (Gl. 4′)	W (exper.)
$0{,}92\cdot10^{-18}$	$(2{,}0)\cdot10^{-18}$	$0{,}43\cdot10^{-24}$	$1{,}33\cdot10^{-8}$	338 kcal	351 kcal	365 kcal

Tabelle 3. Bildungswärmen $W_{2\,HF\rightarrow(HF)_2}$.

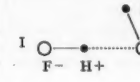
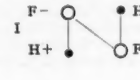
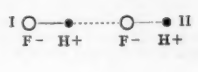
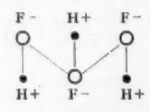
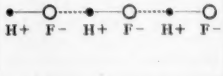
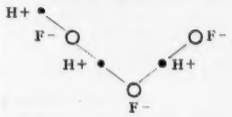
	A Potentialminimum	B Antiparallel-Orientier.	C Parallel-Orientier.
$W_{2\,HF\rightarrow(HF)_2}$ [12])	19 kcal	11 kcal	5 kcal
Coulomb-Anteil	13 „	21 „	41 „
Polarisationsanteil	6 „	−10 „	−36 „
			

Tabelle 4.

	I Antiparallel-Orientier.	II Parallel-Orientier.	III
$W_{2HF \rightarrow (HF)_2}$	24 kcal	7,5 kcal	18 kcal
COULOMB-Anteil	39 „	87,5 „	86 „
Polarisationsanteil	−15 „	−80 „	−68 „
$W_{(HF)_2+HF \rightarrow (HF)_3}$ *)	5 „	−11,5 „	− 1 „
			

*) Bezogen auf die stabile Konfiguration (Tab. 3 A) minimaler potentieller Energie von $(HF)_2$.

Tabelle 5. Einfluß einer Gleichgewichtsabstandsvergrößerung von $r_{\theta_{HF}} = 0{,}92$ Å auf 0,95 Å auf die Bindungsenergien[15]).

$W_{HF^* + HF \rightarrow (HF-HF^*)}$	$W_{H^+ + F^- \rightarrow HF^*}$	$W_{H^+ + F^- \rightarrow HF}$	$W_{HF \rightarrow (HF^*)}$	$W_{2HF \rightarrow (HF^*-HF)}$
26 kcal	341 kcal	352 kcal	−11 kcal	15 kcal

4. Ebenfalls in Übereinstimmung mit den Rechnungen aus den Dampfdichtemessungen erklärt das elektrostatische Modell den *Abfall* der HF—HF-Bindungsenergien von $(HF)_2$ nach $(HF)_3$ von 28 ± 3 kcal auf 15 ± 3 kcal (aus den D.D.) bzw. von 19 auf 12 kcal (ber. aus dem elektrostat. Modell). Gleichermaßen wird die aus den D.D. festgestellte annähernde Konstanz der Bildungswärme $W_{(HF)_n + HF \rightarrow (HF)_{n+1}} \approx 5$ kcal für $n > 2$ durch das elektrostatische Modell wiedergegeben.

5. Der Einfluß der Polarisation ist bemerkenswert. Die beim Zusammenführen von nH^+ und nF^- zu $(HF)_n$ freiwerdende Polarisationsenergie kann sogar infolge teilweiser Kompensation der an den F^- angreifenden Felder im Vergleich zur Pol.En. bei der Bildung von HF aus H^+ und F^- *endotherm* sein, wodurch eine starke Verkleinerung der durch die COULOMBsche Anziehung gewonnenen Energien eintreten kann (Tabelle 3 und 4). Durch die Überlagerung der an den F^- angreifenden Felder wird der Bindungszustand und das Dipolmoment[6]) der HF-Bindung im $(HF)_n$-Molekül im Vergleich zum freien HF verändert, in Übereinstimmung mit der spektroskopisch festgestellten Frequenzverkleinerung der Valenzschwingungsfrequenz einer —XH-Bindung, wenn diese eine „Wasserstoffbindung" eingeht[13]). Auch diese Frequenzverschiebung ist im elektrostatischen Modell deutbar[14]), unter Berücksichtigung des Umstandes, daß ein H^+ im $(HF)_n$ nicht mehr unter dem Einfluß *eines* F^- allein, sondern im Zusatzpotential aller benachbarten H^+ und F^- schwingt. Dieser Effekt erklärt nicht nur die spektroskopische Valenzschwingungsfrequenz*vergrößerung*, sondern läßt auch eine geringe *Vergrößerung* des Gleichgewichtsabstandes $r_{\theta_{HF}}$ um wenige Prozente erwarten. Tabelle 5[15]) zeigt beispielhaft den Einfluß einer solchen Abstandvergrößerung, und zwar für den Fall, daß im $(HF)_2$ *ein* HF seinen Gleichgewichtsabstand von 0,92 auf 0,95 vergrößert, modellmäßig gesprochen dadurch, daß H_I^+ von F_{II}^- angezogen wird.

6. In großen Zügen ist es berechtigt, die Abnahme der Neigung zur Übermolekülbildung von HF nach HJ im Sinne der elektrostatischen Näherungsbetrachtungen damit in Zusammenhang zu bringen, daß cet. par. für die Wechselwirkungsenergie in erster Linie der Einfluß des Abstandes ausschlaggebend ist. Daher kommt es, daß trotz Zunahme der Polarisierbarkeit von HF nach HJ der die HHal—HHal-Bindungsenergie verkleinernde Einfluß einer Zunahme des Abstandes $r_{\theta_{HHal-HHal}}$ überwiegt. Gleichermaßen erscheint es verständlich, daß die Neigung zur Assoziation von HF und H_2O nach NH_3, von H_2O nach H_2S usw. und von NH_3 nach PH_3 usw. abnimmt.

Gehen wir somit zur Deutung der besonderen Neigung gewisser XH-Bindungen zur Assoziation auf ganz einfache, leicht angebbare Molekülgrößen zurück, wie Ladung, Abstand und Polarisierbarkeit, so erfassen wir damit natürlich vorerst nur die gröbsten Zusammenhänge und Effekte, denen weitere überlagert sind. Darauf soll später nach Abschluß entsprechender Untersuchungen vor allem an organischen Molekülen in einem anderen Zusammenhange eingegangen werden.

Würzburg, Physikalisch-Chemische Abteilung des chemischen Institutes, den 21. August 1941.

GÜNTHER BRIEGLEB.

[1]) K. FREDENHAGEN, Z. anorg. u. allg. Chem. **218**, 161 (1934).

[2]) G. BRIEGLEB, Naturwiss. **29**, 420 (1941).

[3]) H. BAUER, I. Y. BEACH u. I. H. SIMONS, J. amer. chem. Soc. **61**, 19 (1939).

[4]) Für diesen Hinweis möchte ich Herrn E. HÜCKEL herzlich danken.

[5]) Vgl. ausführliche Mitteilung in Z. physik. Chem. (B).

[6]) C ist eine Konstante, in die nach LONDON die Dispersionsfrequenzen der Dispersionsgleichung eingehen.

[7]) Die Gl. (1) und (2) gelten nur unter der Voraussetzung, daß der Ladungschwerpunktsabstand sehr viel kleiner ist als der Abstand der Dipole, was im vorliegenden Falle zutrifft: $r_{\delta e^+ - \delta e^-} = 0{,}052$ Å und $r_{\mu-\mu} = 2{,}5$ Å.

[8]) M. BORN u. W. HEISENBERG, Z. Physik **23**, 388 (1924).

[9]) Die Unterschiede zwischen Rechnung und Experiment nehmen erwartungsgemäß nach HJ hin zu, da die modellmäßige Annäherung einer an und für sich kovalenten Bindung durch einen heteropolaren Bindungsmechanismus um so schlechter werden muß, je polarisierbarer das Anion ist. Dasselbe gilt für den Übergang von $HF(F^-)$ zu $H_2O(O^-)$.

[10]) Bezeichnungsweise, wie in Fig. 1. $\mathfrak{E}_I$ und $\mathfrak{E}_{II}$, sind die in F_I^- und F_{II}^- angreifenden resultierenden Felder, die für die einzelnen Konfigurationen jeweils besonders berechnet werden müssen. φ_I' und φ_{If}' sind die Winkel der durch $\mathfrak{E}_I$ und $\mathfrak{E}_{II}$ in F_I^- und F_{II}^- induzierten Momente mit der F—F-Verbindungslinie.

[11]) $U_{p_I p_{II} p_{III}}$ ist die Wechselwirkungsenergie der drei induzierten Momente unter Berücksichtigung der gegenseitigen Orientierung.

[12]) Der Einfluß des Dispersionseffektes ist gering, nur etwa 1—2 kcal.

[13]) Zum ersten Male wurde in G. BRIEGLEB, Zwischenmolekulare Kräfte und Molekülstruktur (Stuttgart: Enke 1937) mit besonderem Nachdruck darauf hingewiesen, daß eine mit der Assoziation Hand in Hand gehende Änderung im Bindungszustand der an der Assoziation beteiligten Bindungen insbesondere für die sog. „Wasserstoffbindung" als wesentlicher Anhaltspunkt für eine Deutung genommen werden muß.

[14]) Näheres in einer besonderen Mitteilung.

[15]) HF* bedeutet ein im Abstand und Bindungszustand verändertes HF-Molekül.

Verbesserung der Elektronenoptik für Interferenzversuche.

In der jüngsten physikalischen Literatur ist des öfteren von sehr feinen Elektronenstrahlen die Rede gewesen. Es gelang H. Boersch[1]) mittels kleinster Blendenbohrungen den Durchmesser des üblichen Parallelstrahls von 0,1 mm auf 0,005 mm zu verringern. Er erzielte damit neue und interessante Beugungserscheinungen. M. v. Ardenne[2]) setzte für den Gedanken, Beugungsdiagramme von kleinsten Bereichen der im übermikroskopischen Bild sichtbaren Teilchen zu erhalten, die volle Leistungsfähigkeit des modernen Übermikroskops ein, und es gelang ihm, das durchstrahlte Gebiet auf 0,001 mm und darunter im Durchmesser zu begrenzen. Die Interferenzerscheinungen wurden visuell beobachtet, jedoch liegen bisher noch keine Aufnahmen vor. Im Weitergehen auf dem schon früher[3]) eingeschlagenen Wege, möglichst kleine Kristallbereiche zu durchstrahlen, haben wir so enge Bündel innerhalb einer verbesserten Apparatur zur Beobachtung von Interferenzen im konvergenten Elekronenbündel angewandt.

Durch zweistufige Verkleinerung einer Blende mittels starker magnetischer Linsen wird eine Elektronensonde von knapp 1 μ im Durchmesser hergestellt. Dies bedeutet gegenüber den rund 100 μ[4]) bzw. 40 μ[5]) der ersten Anordnung die folgenden Fortschritte: Es wird 1. das Auflösungsvermögen der photographischen Platte voll ausgenutzt, 2. die Winkelbreite der im konvergenten Bündel auftretenden Feinstrukturen (10^{-3}) um mehr als eine Zehnerpotenz unterschritten, also wesentlich intensitätstreuere Wiedergabe ermöglicht, 3. erheblich mehr Kristallmaterial zugänglich gemacht, da die hohen Anforderungen der Methode an Planparallelismus nur in kleinen Bereichen des Kristallkörpers erfüllt zu sein brauchen. Versuche an den der Theorie weit besser als Glimmer zugänglichen einfachen Schichtgittern vom Typ AX_2, die nur in kleinen Blättchen

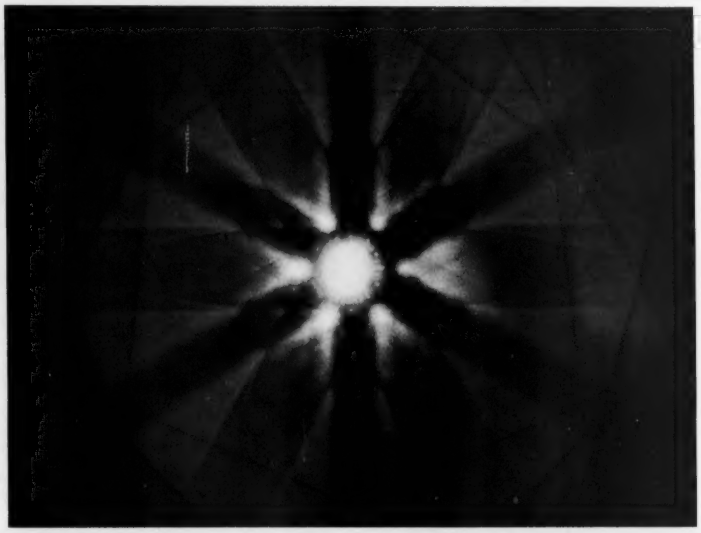


Fig. 1. Bleijodid. 50 μ-Sonde; Strahlspannung 54,7 kV; Abstand: Kristall-Photoplatte 27 cm, Vergr.: 1,25fach.

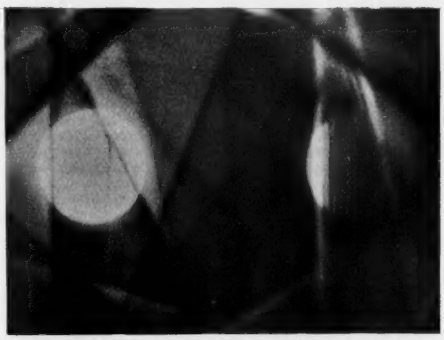


Fig. 2. Bleijodid. 1 μ-Sonde; Strahlspannung 75,2 kV; Abstand: Kristall-Platte 34 cm, Dicke des Kristalls 1100 ÅE; Vergr. 3,30fach.

Fig. 3. Molybdänglanz. 1 μ-Sonde; Strahlspannung 74,4 kV; Abstand: Kristall-Platte 34 cm; Dicke des Kristalls 850 ÅE; Vergr. 2,46fach.

zu erhalten sind, ergaben nun an Vertretern verschiedener Ordnungszahl vollwertige Diagramme. In Fig. 1 zeigen wir zunächst eine charakteristische Beugungsaufnahme von Bleijodid (PbJ_2). Sie wurde noch mit der ersten Anordnung bei rund 50 μ großer Elektronensonde erhalten. Das Diagramm enthält, wie zu erwarten, Paare von hellen und dunklen Kikuchi-Linien. Daneben zeichnen die senkrecht zur Oberfläche stehenden Netzebenen in besonderer Schönheit dunkle Bänder auf hellem Untergrund. Daß diese vom Glimmer her bekannten Intensitätsstufen hier besonders betont sind, hängt vermutlich mit der hohen Ordnungszahl des PbJ_2 zusammen. Unsere besondere Aufmerksamkeit galt aber den durch das konvergente Bündel erschlossenen neuen Erscheinungen[4]), den einen Bragg-Reflex begleitenden Nebenminima und den mehrfach auftretenden dynamischen Effekten. Sie sind zudem, wie C. H. MacGillavry[5]) gezeigt hat, ein ausgezeichnetes Hilfsmittel zur Bestimmung der Atomanordnung innerhalb der Elementarzelle. Hier bewährte sich die äußerst feine Sonde. Während bei dem alten Strahlengang die Deutlichkeit und Schärfe der Nebenminima bei den neuen Kristallen noch nicht ausreichend war, gelang es mit der neuen Anordnung, einheitliche Kristallbereiche aufzufinden, die vollwertige Bilder ergaben (Fig. 2 und 3). Die Herstellung ausreichend dünner Kristalle von Bleijodid gelang durch Auskristallisieren aus Lösungen bestimmter Konzentration. Bei Molybdänglanz (MoS_2) und Brucit ($Mg[OH]_2$) wurden mit dem Mikrotom dünne Splitter von einem großen Einkristallblock abgespalten. Zuweilen entdeckt man daran unter dem Mikroskop lichtdurchlässige bzw. interferenzfarben zeigende Bereiche. Sie sind meist von sehr geringer Größe (etwa 0,03 × 0,05 mm) und noch keineswegs von einheitlicher Dicke, wie man durch Umschalten zu elektronenschattenmikroskopischer Aufnahme zeigt. Jedoch lassen sich mit der Sonde von 1 μ Durchmesser einheitliche Bereiche herausgreifen, wie die scharf gezeichneten Nebenstreifen in den Fig. 2 und 3 von PbJ_2 und MoS_2 zeigen. Es sind damit andere, einfacher als Glimmer gebaute Kristalle für die Methode des konvergenten Bündels zugänglich gemacht, so daß die Abhängigkeit der neuen Beugungserscheinungen von Gitterbau und Ordnungszahl an diesem für die Theorie durchsichtigeren Material studiert werden kann.

Danzig-Langfuhr, Physikalisches Institut der Techn. Hochschule, den 23. August 1941.

G. Möllenstedt. Ilse Ackermann.

[1]) H. Boersch, Z. Physik **116**, 469 (1940).
[2]) M. v. Ardenne, Z. Physik **117**, Nr 7 u. 8, 515 (1941).
[3]) G. Möllenstedt, Verh. dtsch. Phys. Ges. (3) **20**, 1, 1 (1939).
[4]) W. Kossel u. G. Möllenstedt, Natutwiss. **26**, 660 (1938) — Ann. Physik (5) **36**, 113 (1939).
[5]) C. H. MacGillavry, Physica **7**, 329 (1940).

Diskrete Energieverluste schneller Elektronen in Festkörpern.

Energieverluste schnellerer Elektronen beim Durchgang durch Festkörper sind bisher meist nur an Folien von mehreren 1000 ÅE. Dicke beobachtet worden[1]). Dabei tritt als Folge von Vielfachprozessen ein kontinuierliches Geschwindigkeitsspektrum auf, dessen Intensitätsmaximum von dem bekannten Whiddingtonschen Gesetz ($v_0^4 - v_x^4 = a \cdot d$ angegeben wird[2]).

Fig. 1. Geschwindigkeitsspektrum von 5,3 ekV-Elektronen nach dem Durchgang durch eine etwa 300 ÅE. dicke Aluminiumschicht. 5fache Vergrößerung der Originalaufnahme. Darunter als Maßstab die Energieverluste in eVolt.

Aus mehreren Gründen interessieren die Folgen von Einzelvorgängen. Solche sind bisher an Festkörpern nur in Reflexion und bei höchstens einigen Hunderten Volt Geschwindigkeit beobachtet worden. Praktisch ist aber gerade das Verhalten bei höherer Primärenergie von Interesse. Hierher gehört z. B. die Frage, welche Rolle verzögerte Elektronen bei Interferenzvorgängen spielen können, die meist im Durchgang an so dünnen Folien studiert werden, daß die Verzögerungen sehr klein gegen die Primärenergie sind; ferner interessiert der Einfluß, den Verzögerungen auf Elektronenmikroskopuntersuchungen haben können.

Um Aussicht zu haben, solche Einzelvorgänge zu beobachten, waren äußerst dünne Schichten und ein hohes Auflösungsvermögen erforderlich. Es wurde daher die früher beschriebene verschärfte Halbkreismethode[3]) angewandt und an Schichten von wenigen 100 ÅE. Dicke das Geschwindigkeitsspektrum von hindurchgehenden Elektronen von 3000—8000 eVolt Primärenergie aufgenommen.

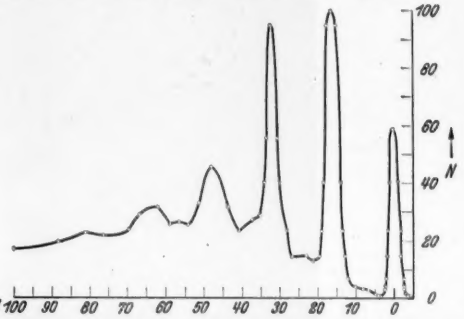


Fig. 2. Auswertung der obigen Aufnahme an Al bei 5,3 kV. 15fache Vergrößerung der Originalaufnahme. Zahl der Elektronen als Funktion ihres Energieverlustes. Nach links wachsender Verlust. Die Zahl der um 1 × 15 Volt verzögerten Elektronen willkürlich als 100 zugesetzt. Dem Maximum bei 0 Volt entsprechen unverzögerte Elektronen.

Es fanden sich an Kollodium, Al_2O_3, Be, Al und Ag diskrete Energieverluste, die unabhängig von Spannung und Schichtdicke sind und am schärfsten an Be und vor allem an Al auftreten. Die Fig. 1 zeigt ein Spektrum und Fig. 2 die zugehörige Intensitätsverteilung, die aus der Photometerkurve mit Hilfe der Schwärzungskurve ermittelt wurde. Es ist bemerkenswert, daß die Verluststufen glatte Mehrfache eines Elementarbetrages sind, der sich z. B. bei Al aus einer Reihe von Messungen bei verschiedenen Geschwindigkeiten zu 15,1 ± 0,2 Volt ergibt. Die naheliegende Frage, ob hier dasselbe Elektron mehrere gleich große Verluste nacheinander erlitten hat, oder ob es in diesen Festkörpern Einzelstöße gibt, deren Verluste in ganzzahligen Verhältnissen stehen, scheint nach Versuchen an Material verschiedener Dicke im ersteren Sinne beantwortet werden zu müssen.

Eingehend soll an anderer Stelle berichtet werden.

Danzig-Langfuhr, Physikalisches Institut der Technischen Hochschule, den 29. August 1941. G. Ruthemann.

[1]) P. Lenard, Quantitatives über Kathodenstrahlen aller Geschwindigkeiten. Heidelberg 1918, S. 49ff.
[2]) Vgl. P. Lenard, A. Becker, Handbuch der Experimentphysik **14**, 101ff. (1926). — W. Bothe, Handbuch der Physik **22**,2, 29 (1933). — A. Becker, Phys. in regelm. Ber. **2**, 55 (1934).
[3]) H. Voges u. G. Ruthemann, Z. Physik **114**, 709 (1939).

Die Veratmung verschiedener Zuckerarten in der Oberfläche des Protoplasmas.

Untersuchungen über die Grenzflächenpotentiale zwischen einer lebenden Wurzel und der umgebenden Lösung[1]) haben gezeigt, daß die Oberfläche des Protoplasmas stark sauere Bestandteile enthält, welche H-Ionen abdissozieren.

Die Zelloberfläche nimmt hierdurch normal eine negative Ladung (PD) im Vergleich zum Medium an. Durch Austausch der H-Ionen mit metallischen Kationen einer Salzlösung sinkt der PD-Wert, ein Vorgang, der aus bekannten chemisch-physikalischen Gesetzmäßigkeiten erklärt werden kann[2]). Auch die Anionen des Mediums haben — obwohl in schwächerem Grade — einen potentialbestimmenden Einfluß.

Neben dieser Abhängigkeit des PD-Wertes vom Ioneninhalt des Mediums besteht auch eine Relation zur Zellatmung, derart, daß gesteigerte aerobe Atmung eine PD-Senkung zur Folge hat. Diese partielle Entladung bzw. positive Aufladung der Plasmamembran unter dem Einfluß der Sauerstoffatmung wird von mir als eine partielle Abschirmung der negativen Valenzpunkte aufgefaßt[3]). Die Größe der PD-Senkung kann u. a. durch Zufuhr von Glucose gesteigert werden. Nicht verbrennbare Verbindungen, wie Glyzerin und Mannit, hatten diesen Effekt nicht.

In neuen Versuchen mit verschiedenen Zuckerarten wurde der Zeitverlauf der PD-Änderung mittels des Kathodenstrahloscillographen registriert. Als Eichflüssigkeit diente 0,0001 m-HCl. Diese wurde nach einer gewissen Zeit blitzschnell gegen eine Lösung von 0,0001 m-HCl + 0,02 m-Zucker ausgewechselt. Auf dem Registrierfilm kann so der Verlauf der eintretenden PD-Änderung in Intervallen von 0,75 Sekunden verfolgt werden. Als Material dienten junge Weizenwurzeln.

Zuckerart	PD-Änderung in positiver Richtung	
	In 0—5 Sek.	In 15 Sek.
Glucose	11 Millivolt	15 Millivolt
Mannose	15 „	17 „
Fructose	4 „	8 „
Galaktose	— „	7 „
Maltose	17 „	18 „
Lactose	11 „	16 „
Saccharose	9 „	15 „
d-Xylose	8 „	13 „
l-Arabinose	12 „	17 „

Wie die Tabelle zeigt, tritt die PD-Änderung in Kontakt mit der Zuckerlösung sehr schnell ein. Der Zeitverlauf stimmt mit den Berechnungen über die Diffusionsgeschwindigkeit durch die Zellulosemembran der Epidermiszellen der Wurzeln[4]) überein. Der potentialbestimmende Prozeß findet also in der physikalischen Oberfläche des lebenden Protoplasmas statt. Von den Monosacchariden haben Fructose und Galaktose eine unbedeutende Wirkung im Vergleich zu Glucose und Mannose. Es kann vermutet werden, daß nur die letzteren in nennenswertem Grade an der Oberflächenatmung des Protoplasmas teilnehmen. Betreffs Glucose und Fructose wird diese Annahme durch die Beobachtungen Burströms[5]) über die Verarbeitung verschiedener Zuckerarten in Weizenwurzeln gestützt. Fructose wird nach ihm langsamer als Glucose und nach seiner Annahme erst nach Umwandlung in diese Zuckerart verarbeitet. Die Galactose, die ebenfalls eine sehr schwache PD-Wirkung hat, wird nach Burström überhaupt nicht verarbeitet. Über Mannose und die Pentosen liegen keine Angaben vor. Ich möchte aber darauf hinweisen, daß Mannose und Arabinose chemisch der Glucose nahe stehen, während dies mit Xylose nicht der Fall ist. Die PD-Werte gehen in ähnlicher Richtung.

Von den Disacchariden wirkt, wie die Tabelle zeigt, Saccharose ähnlich wie Glucose (die Millivoltwerte sind von fast derselben Größe). Burström fand, daß die Saccharose an der Kontaktfläche zwischen Wurzel und Lösung invertiert wird. Es wird aber nur die Glucose verarbeitet. Maltose wird nach Burström besser als Saccharose ausgenützt, obwohl die Hydrolyse langsamer verläuft. Man kann sich vorstellen, daß die zwei Glucosegruppen, ohne vorherige Aufspaltung, direkt in den Atmungsmechanismus hineingezogen werden. Von der Lactose kann aber gegebenenfalls nur die Glucosehälfte des Moleküls ausgenützt werden, weil die Galactose nicht verarbeitet wird. Der Parallelismus zwischen PD-Änderungen und chemischem Reaktionsvermögen der Zuckerarten ist also weitgehend.

Die Beobachtungen bringen weitere Belege für die von mir aufgestellte Theorie von der Oberfläche des Protoplasmas als Sitz eines aeroben Atmungsvorgangs, der auf Grund seiner Kopplung mit dem Grenzflächenpotential der Zelle in den Prozeß der Ionenaufnahme eingreift (Theorie der Anionenatmung). Das überraschende Verhalten der Fructose, die ja im Hinblick auf die Zymasegärung mit der Glucose als gleichwertig betrachtet wird, deutet darauf hin, daß der betreffende Atmungsmechanismus, wenigstens bei Weizenwurzeln, sehr spezifisch arbeitet, indem nur Moleküle oder Molekülgruppen von der Konfiguration der Glucose oder ähnlicher Aldosen in das System aktiv hineintreten. Als begrenzender Faktor für die Verarbeitung der anderen Zuckerarten würde dann die Geschwindigkeit wirken, mit welcher dieselben in Glucosegruppen umgewandelt werden.

Upsala (Schweden), Pflanzenphysiologisches Institut in Ultuna-Upsala, 3. September 1941. H. Lundegårdh.

[1]) H. Lundegårdh, Biochem. Z. **298**, 51 — Nature (Lond.) **143**, 203; **145**, 114 — Ann. Agric. Coll. Sweden **8**, 233.
[2]) H. Lundegårdh, Protoplasma (Berl.) **35**, 556.
[3]) Ann. Agric. Coll. Sweden **8**, 233.
[4]) Protoplasma (Berl.) **35**, 556.
[5]) H. Burström, Ann. Agric. Coll. Sweden 9 (im Druck)

Decarboxylierung von Dioxyphenylalanin (Dopa) und Histidin in vivo.

In unseren Untersuchungen über Organdecarboxylasen[1]) wiesen wir in Niere, Leber und Darm verschiedener Tierarten *decarboxylierende Fermente* nach, die, bei substratspezifischer Einstellung auf die natürlich vorkommende l-Form der einzelnen Aminosäuren, *Histidin* in *Histamin*, *Tyrosin* in *Tyramin* und *Dopa* in *Oxytyramin* umwandelten. In diesen Versuchen gelangten Phosphatextrakte aus den zu untersuchenden Organen in sauerstofffreier Atmosphäre (um eine oxydative Zerstörung der entstehenden Amine zu verhindern) zur Einwirkung auf die Aminosäuren. Die gebildeten Amine

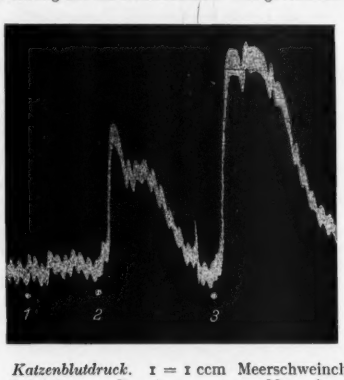


Fig. 1. *Katzenblutdruck.* 1 = 1 ccm Meerschweinchenharn (vor der Injektion von Dopa), 2 = 0,5 ccm Meerschweinchenharn (nach intramuskulärer Injektion von Dopa), 3 = 1,0 ccm Meerschweinchenharn (wie 2).

ließen sich wegen ihrer ausgeprägten pressorischen bzw. depressorischen Wirkung, durch die sie sich von den pharmakologisch unwirksamen Aminosäuren unterscheiden, im Blutdruckversuch an der Katze nachweisen. Die wirksamsten Fermentextrakte wurden aus Meerschweinchenorganen erhalten.

Um die Möglichkeit einer Aminbildung durch Organdecarboxylasen auch *in vivo* zu beweisen, injizierten wir 400—600 g schweren Meerschweinchen l-Dioxyphenylalanin und l-Histidin und untersuchten den anschließend sezernierten Harn an der Katze auf seinen Gehalt an blutdruckwirksamen Aminen. *Bei dieser Versuchsanordnung werden deutlich nachweisbare Mengen blutdrucksteigernder (Oxytyramin) bzw. blutdrucksenkender Substanz (Histamin) in den Harn ausgeschieden.*

Fig. 1 erläutert das Ergebnis eines Versuches, in dem ein Meerschweinchen von 500 g Körpergewicht 25 ccm Wasser mit der Schlundsonde, darauf 18 mg l-Dioxyphenylalanin intramuskulär erhielt. Von der nach ungefähr 25 Minuten ausgeschiedenen Harnportion (9 ccm) wurde 0,5 ccm Harn einer narkotisierten Katze, deren Blutdruck wir aus der Art. femoralis registrierten, in die V. jugularis injiziert. — *Von dem im Organismus gebildeten Oxytyramin ist also ein beträchtlicher Teil in den Harn übergetreten.*

Mitunter ist der nach der Applikation von l-Dopa sezernierte Harn *weniger* wirksam als in dem mitgeteilten Versuchsbeispiel. In mehreren dieser Fälle erlangten die nur wenig wirksamen Harnproben durch Ansäuern und Erhitzen eine deutlich stärkere pressorische Wirksamkeit. Die nächstliegende Erklärung für dieses Verhalten würde sein, daß unter bestimmten Verhältnissen ein mehr oder weniger großer Teil des aus der Aminosäure entstandenen Amins in *gebundener, pharmakologisch unwirksamer Form* zur Ausscheidung gelangt, aus der beim Erhitzen mit Säure das pharmakologisch wirksame Amin in Freiheit gesetzt wird. Seine *Phenol*natur läßt vermuten, daß die Bindung in Analogie zur entgiftenden Bindung anderer Phenole und phenolartiger Körper an Schwefelsäure erfolgt, das aus Dopa entstandene Oxytyramin demnach zum Teil als *gepaarte Schwefelsäure* in den Harn übertritt.

Die ausführliche Arbeit erscheint in Naunyn-Schmiedebergs Archiv.

Rostock, Physiologisch-chemisches Institut der Universität, den 10. September 1941. P. Holtz. K. Credner.

[1]) Zusammenfassende Darstellung bei P. Holtz: „Organdecarboxylasen" in Methoden der Fermentforschung 1941, S. 2547. — „Fermentative Aminbildung aus Aminosäuren" in Ergebn. der Physiol 1941, Bd. 44.

Anläßlich des Absterbens der ersten Dauerreinkultur von Säugetier-Carcinomzellen in vitro.

Durch ein Zusammenspiel verschiedener Umstände ist unser mehr als 14jähr. Stamm von Carcinomzellen in vitro eingegangen. In den Händen nicht geschulter Assistenten sind sämtliche Kulturen Anfang Juli d. J. einer Generalinfektion erlegen. Die Züchtungstechnik, aufgebaut auf reichen Erfahrungen, war zwar einfach genug, aber die Erhaltung des Stammes müßte doch dem damit vertrauten Assistenten übergeben werden. Um eine Generalinfektion (die größte Gefahr!) zu vermeiden, hatten wir die Vorsichtsmaßregel aufgestellt, daß nie alle Kulturen gleichzeitig in neue Medien umgepflanzt werden durften, sondern daß immer ein Teil davon so lange bei Zimmertemperatur im Dunkeln aufgehoben werden mußte, bis man sich davon überzeugt hatte, daß die umgepflanzten Kulturen nicht infiziert waren. Die Nichtbeachtung dieser Vorschrift war der direkte Grund für die allgemeine Infektion sämtlicher Kulturen.

Am 23. Februar 1927 wurden in der Gastabteilung des Kaiser Wilhelm-Instituts für Biologie, Berlin-Dahlem, 5 Kulturen aus dem Mäusecarcinom Ehrlichs (Frankfurter Stamm) angelegt. Die Zusammensetzung des gleich von Anfang an gewählten heterologen Züchtungsmediums erwies sich als günstig und wurde auch die vielen Jahre hindurch unverändert beibehalten. Diese 5 Kulturen wurden im Laufe der inzwischen verflossenen $14^1/_2$ Jahre auf etwa 130000 Kulturen vervielfacht, mit 725 Deckglaspassagen (jede Passage 3—4 Tage) und 105 Flaschenpassagen (jede 3—4 Wochen). Mit diesen ersten Reinkulturen von Säugetiercarcinomzellen sind viele Untersuchungen ausgeführt worden, über die in etwa 50 Publikationen berichtet wurde.

Der oben erwähnte Kniff, die Kulturen im Dunkeln und bei Zimmertemperatur aufzubewahren (bis zu einem Monat ohne Umpflanzung), erwies sich auch in anderer Beziehung als sehr nützlich: wir konnten die Kulturen als Briefsendung beinahe über die ganze Welt hinausschicken. Die meisten Länder Europas, ferner Nordamerika, Japan u. a. haben auf solche Weise unser Material bekommen.

Das Arbeiten mit den Ca.-Zellen erbrachte verschiedene Ergebnisse, abgesehen von der sehr wichtigen Erkenntnis, daß die Malignität jeder Zelle unabhängig von humoralen und zellularen Einflüssen erhalten bleibt. Eine Übertragung von gezüchteten Ca.-Zellen auf Mäuse wurde von Zeit zu Zeit ausgeführt und zeigte bis zuletzt regelmäßiges Angehen um etwa 80—100% herum.

Die wichtigsten Untersuchungen betrafen Wachstumsvorgänge und Lebensbedürfnisse: das relative Wachstum von Ca.-Zellen in homologen und heterologen Medien; das Infiltrationsvermögen von Ca.-Zellen in homologen und heterologen Geweben; die humoralen und zellularen Wachstumsfaktoren; die Wechselbeziehungen zwischen normalen und malignen Gewebezellen; Regenerationsvermögen nach Verletzungen; das Wachstum in Plasma- und Serumbestandteilen; den Einfluß der Konzentration embryonaler Gewebsextrakte im Medium; das Wachstum und die Wasserstoffionenkonzentration des Mediums; den Einfluß verschiedener Sauerstofftensionen; die Wirkung der Röntgen- und Radiumbestrahlung; Stoffwechseluntersuchungen (Atmung und Glykolyse); Chromosomenstudien.

Von Zeit zu Zeit wurde über den Zustand des Ca.-Stammes berichtet, nämlich nach 1, 3, 6 und 12 Jahren[1–4]).

In Wirklichkeit spielt der Verlust dieses Stammes keine große Rolle. Die Züchtung hat jedoch die vielen Jahre hindurch ihren Wert gehabt, denn sie hat reichlich dokumentiert, daß das Leben in dieser Weise unbegrenzt fortgesetzt werden kann. Für uns aber besaß der Stamm einen größeren Wert als den eines bloßen historischen Kuriosums. Die Eigenschaften dieser Zellen waren ja durch die Züchtung in einem Medium von konstanter Zusammensetzung und ohne Beeinflussung durch fremde Zellen fixiert und sehr homogen geworden, und das verschafft den sehr großen Vorteil, daß man den Versuchsgegenstand sehr genau kennengelernt hat.

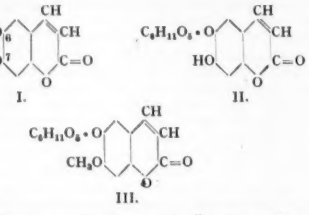
Kopenhagen (Dänemark), Biologisches Institut der Carlsberg-Stiftung, den 16. September 1941.

Albert Fischer.

[1]) Münch. med. Wschr. 1928, 651. — [2]) Z. Krebsforsch. 32, 99 (1930). — [3]) Z. Krebsforsch. 39, 1 (1933). — [4]) Nature (Lond.) 143, 436 (1939).

Synthese des Äsculins.

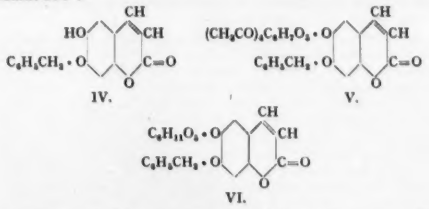
Vor einiger Zeit ist gezeigt worden[1]), daß bei der Glukosidierung von Äsculetin (6,7-Dioxycumarin) ausschließlich Cichoriin (o^7-Gluko-6,7-dioxycumarin (I)] entsteht, während Äsculin [o^6-Gluko-6,7-dioxycumarin (II)] so nicht erhalten werden kann. Ist hingegen das Hydroxyl in Stellung 7 verschlossen (z. B. durch Methylierung), so tritt die Kondensation von Acetobromglukose auch mit der in Stellung 6 des Äsculetins stehenden Hydroxylgruppe ein, wie durch die Synthese des Äsculinmethyläthers (III) gezeigt werden konnte.



Die Möglichkeit zur Synthese des Äsculins selbst war also dann gegeben, wenn es gelang, vor der Einführung des Glukoserestes in das Äsculetin dessen Hydroxylgruppe in Stellung 7 mit einem solchen Substituenten zu verähern, der nach der Glukosidierung ohne weitere Veränderung des Moleküls wieder entfernt werden konnte. Die Entmethylierung des Äsculinmethyläthers (III) mit Aluminiumbromid in Benzol[2, 3, 4]) führte nicht zum Ziel, ebensowenig wie bei den mit β-Phenylglukosid und Guajakolglukosid angestellten Modellversuchen.

Verähert man hingegen in geeigneter Weise das Äsculetin mit Benzylchlorid in karbonat-alkalischer Methanollösung, so erhält man einen o^7-Monobenzyläther (IV) vom Schmp. 195—196° (neben dem Dibenzyläther). Dieser läßt sich in der üblichen Weise in ätzalkalischer wässeriger Azetonlösung[1]) mit Acetobromglukose kuppeln. Das entstandene o^7-Benzyl-6-glukotetrazetat des Äsculetins (V) schmilzt

bei 160° und liefert bei der Entazetylierung in mit Ammoniak gesättigtem Methanol den Äsculinbenzyläther (VI) vom Schm. 186°.



IV. V.

VI.

Bei der Hydrierung dieses Produkts mit 2,5proz. Palladium-Bariumsulfat wurde der Benzylrest abgespalten[5]) und eine Substanz erhalten, die die Eigenschaften des natürlichen Äsculins (II) aufwies. Auch der Schmelzpunkt des synthetischen Pentacetyl-Äsculins stimmte mit dem aus natürlichem Äsculin hergestellten Pentazetylderivat (166°) überein.

Ausführliche Mitteilung der Versuche erfolgt zu gegebener Zeit an anderer Stelle.

Königsberg i. Pr., Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität, den 16. September 1941.

K. W. Merz. W. Hagemann.

[1]) Merz, Arch. Pharmaz. **270**, 476ff. (1932).
[2]) Pfeiffer u. Loewe, J. prakt. Chem. **147** (II), 293 (1937).
[3]) Pfeiffer u. Haack, Liebigs Ann. **460**, 156 (1928).
[4]) Böhme, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 2130 (1930).
[5]) C. Schöpf, Brass u. Mitarbeiter, Liebigs Ann. **544**, 30 (1940).

Ein neuer Phosphatester und seine Wirkung im Brei von Seeigeleiern.

Der Phosphatester wird aus Schweineleber isoliert. Nach Zermahlen der Leber und Fällen mit Trichloressigsäure erhält man einen Extrakt, der abzentrifugiert und sodann mit Barium, Blei und Quecksilber behandelt wird. Aus dem eingedunsteten Rückstand wird der Phosphatester mit wasserfreiem Methylalkohol gelöst. Durch Fällen mit wasserfreiem Äther erhält man ein klebriges Öl, welches mit Alkohol und Äther getrocknet wird. Dieses Produkt enthält ungefähr 1,5% P. Die weitere Reinigung, welche infolge der hygroskopischen Eigenschaften der Substanz sehr beschwerlich ist, geschieht durch wiederholtes Umfällen. Auf diese Weise erhält man ein Produkt mit 7,6% P. Dieses ist jedoch noch mit einer geringen Menge von Alkalisalzen verunreinigt. Die Substanz ist ungeladen und enthält einen oxydierbaren Benzolring, jedoch weder Hexose- noch Pentosereste. Sie ist frei von Stickstoff. Weiterhin ist sie äußerst hygroskopisch. Durch 3 Stunden lange Hydrolyse bei 100° in 1n-Schwefelsäure werden 20% P in Freiheit gesetzt. Ein 3 Minuten langes Kochen in 0,2n-NaOH spaltet kein Phosphat ab. Die Untersuchung zwecks besserer Reinigung und genauerer Bestimmung der Zusammensetzung wird fortgesetzt.

Der Phosphatester kommt in *Noctiluca* sp, *Eumenia crassa*, in Eiern von Seeigeln (*Echinus esculentus*, *Psammechinus milliaris*, *Echinocardium cordatum* und *Brissopsis*) sowie in der Leber von Säugetieren (Kuh, Kaninchen, Schwein) vor.

In dem durch Zerreiben mit destilliertem Wasser hergestellten Brei aus Seeigeleiern wird Glykogen[1]) am raschesten über Hexosen, Phosphoglukonsäure und Pentosen[2]),[3]) abgebaut. Dem Ablauf dieser Reaktion kann man durch Bestimmen der reduzierenden Zucker[4]) und Pentosen[5]) folgen. Zusatz von Phosphoglukonsäure zu dem Brei erhöht die Bildung der Pentosen stark. Dagegen hat Zusatz von Glukonsäure keine Wirkung. Setzt man zu 1 ccm Eibrei 0,1 mg Phosphatester, so wird der Kohlehydratumsatz beschleunigt. Wird der Ablauf dieser Reaktion vermittels Zusatz von Methylenblau verfolgt, so wird die Probe mit Zusatz von Phosphatester aerob in einigen Minuten entfärbt, während die Kontrolle zum mindesten mehrere Stunden blau bleibt. Auch Phosphoglukonsäure — jedoch nicht Glukonsäure — ist sehr aktiv im Dehydrasesystem (Entfärbung innerhalb 40 Minuten, Kontrolle 3 Stunden). Die Phosphatasewirkung im Eibrei ist bedeutend. Nach Zusatz des oben beschriebenen Phosphatesters wird die Abspaltung anorganischen Phosphats vermindert, was darauf hindeutet, daß dieses zur Phosphorylierung (Phosphoglukonsäure?) in Anspruch genommen wird.

Das in Trichloressigsäure lösliche Phosphat des Seeigeleies besteht zu 54% aus anorganischem Phosphat, zu 31,5% aus Adenosintriphosphorsäure und zu 14,5% aus dem oben beschriebenen Chinonphosphat. Die Angaben beziehen sich auf den Gehalt an P und stellen Mittelwerte aus 8 Analysen dar.

Stockholm (Schweden), Wenner-Gren-Institut der Universität, den 24. September 1941. Olov Lindberg.

[1]) Örström u. Lindberg, Enzymologia (Haag) **8**, 367 (1940).
[2]) Warburg, Biochem. Z. **257**, 492 (1933).
[3]) Dickens, Biochemic. J. **32**, 1628 (1938).
[4]) Meyerhof-Lehman, Biochem. Z. **171**, 358 (1926).
[5]) Mejbaum, Hoppe-Seylers Z. **258**, 118 (1939).

Über die Katalyse der Phosphatübertragung durch Metallionen.

Ohlmeyer und Ochoa[1]) machten den merkwürdigen Befund, daß in einem Mg-freien dialysierten Mazerationssaft die Phosphatübertragung aus Phosphobrenztraubensäure auf Glucose mittels Adenylsäure katalysiert wird durch Spuren Mangan. Wir haben noch mehrere Metallionen in diesem System untersucht und gefunden, daß Cobalt, Nickel, Zink*), zweiwertiges Eisen und Cadmium in einer

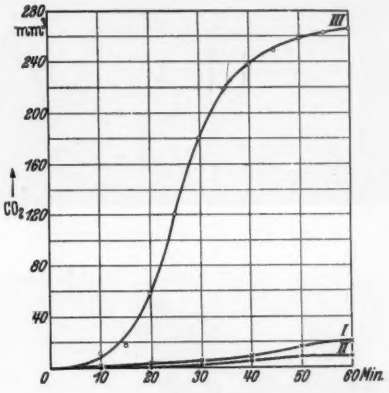


Fig. 1. Aktivierung von Adenylsäure zur Phosphatübertragung durch Ni 10^{-3} M. Ordinate cmm CO_2 aus Phosphobrenztraubensäure. *Ansatz*: 0,5 ccm dialysierter Mazerationssaft, Phosphobrenztraubensäure mit 0,50 mg P, $^{M}/_{30}$-KH_2PO_4, Glucose, auf 2 ccm aufgefüllt; I mit Adenylsäure (0,04 mg), II mit Ni 10^{-3} M, III mit Adenylsäure (0,04 mg) und mit Ni 10^{-3} M.

Konzentration 10^{-3} M eine starke Aktivierung der Phosphatübertragung hervorrufen, während Magnesium unter denselben Umständen nur sehr schwach wirksam war. Andere Metallionen, wie dreiwertiges Eisen, Calcium, Beryllium, Vanadium, Kupfer, sind inaktiv. Ein Beispiel gibt Fig. 1.

Es ist auffallend, daß gerade alle diese Metallionen auch die Carboxylasewirkung beschleunigen[2]) und in jüngster Zeit auch als Aktivatoren der Phosphatasen[3]) und Dipeptidasen[4]) bekannt geworden sind. Betreffs der Phosphatübertragung muß jedoch dem Manganion die größte Bedeutung zugeschrieben werden. Schon früher haben wir die Meinung geäußert, daß dem Mangan eine größere allgemeine Bedeutung zu-

kommen muß[5]). Auch Zn soll, wie LOHMAN[2]) betont, im Hefemetabolismus eine wichtige Rolle spielen.

Gent (Belgien), Physiologisch-chemisches Laboratorium der Tierärztlichen Schule der Universität, den 5. September 1941. R. DUFAIT — L. MASSART.

*) VON EULER hat auch schon mit Zn eine Aktivation in diesem System beobachtet; cf. VON EULER und Mitarb.: Z. physiol. Chem. **247**, 127 (1937).

[1]) P. OHLMEYER, S. OCHOA, Naturwiss. **25**, 253 (1937).
[2]) K. LOHMAN, J. KOSSEL, Naturwiss. **27**, 595 (1939).
[3]) L. MASSART, L. VANDENDRIESSCHE, Naturwiss. **28**, 143 (1940).
[4]) E. MASCHMANN, Naturwiss. **28**, 765 (1940).
[5]) L. MASSART, R. DUFAIT, Enzymologia **6**, 2 (1939).

Der Aufbau typischer Adsorbentien.

(Nach Untersuchungen mit dem Übermikroskop.)

Im SIEMENSschen Übermikroskop wurde eine Anzahl hochaktiver Adsorbentien untersucht. Es handelt sich um 8 Aktivkohlen[1]), 5 Silikagele[2]) und 3 Al_2O_3-Präparate.

Die Aktivität der Adsorbentien gegenüber Methylenblau wurde mittels eines kolorimetrischen Verfahrens gemessen und etwa in der gleichen Größenordnung befunden.

Es ergibt sich folgendes Bild:

Deutlich zeigen alle untersuchten Präparate einen Aufbau aus netz- oder wabenartigen Platten (s. Fig. 2). Die Porengröße in diesen Platten schwankt von Fall zu Fall.

Fig. 1—4 zeigen typische Aufnahmen.

Wesentliche Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Adsorbentien sind nicht feststellbar. Das legt den Schluß nahe, daß die Adsorptionseigenschaften einer Substanz in erster Linie von der Erscheinungsform abhängen. Grundsätzlich scheint einem guten Adsorbens netzförmige Tracht der festen Substanz zugeordnet zu sein. Bei dem netzartigen Aufbau kann weiter angenommen werden, daß die Porenabmessungen ganzzahlige Vielfache der Primärkristallitabmessungen sind. Nach vorläufigen Messungen bei den Aktivkohlen dürfte die Größe der die Netze aufbauenden Einzelkristallite etwa zwischen 20 und 30 Å schwanken, was mit den röntgenographischen Befunden[3]) recht gut übereinstimmt.

Weiter kann festgestellt werden, daß Aktivkohle in keiner Weise als reiner Kohlenstoff angesehen werden kann.

Fig. 1. Pulverkohle A (Lurgi) (Vergr. 43000:1).

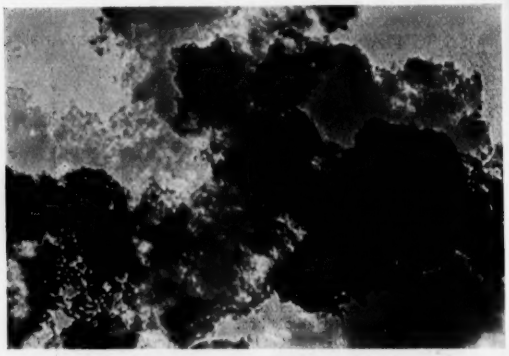


Fig. 2. Pulverkohle C (Lurgi), deutlich sind die übereinandergeschobenen Platten (Vergr. 43000:1).

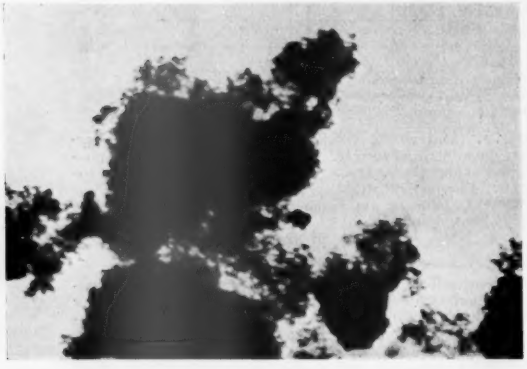


Fig. 3. Silikagel A (Herrmann) (Vergr. 43000:1).

Fig. 4. Aluminiumoxyd (Vergr. 43000:1).

[1]) Die Kohlen wurden größtenteils von der Fa. Lurgi freundlicherweise zur Verfügung gestellt.
[2]) Die Silikagele wurden teils von der Fa. Herrmann, Köln, und der I. G., Ludwigshafen, freundlichst zur Verfügung gestellt.

Bei allen hochaktiven Kohlen sind Fremdkörper, offensichtlich Schwermetalle oder deren Oxyde, bereits in das Netz-

[3]) Siehe U. HOFMANN u. D. WILM, Z. Elektrochem. **42**, 504 (1936).

werk eingebaut. Die normalerweise anfallenden Präparate müssen demnach als Trägerkatalysatoren[4]) angesprochen werden. Dies zeigt besonders deutlich Fig. 5. Nur selten

Fig. 5. Pulverkohle B (Lurgi). Deutlich sind die zahlreichen eingelagerten, die Elektronenstrahlen absorbierenden Kriställchen, vermutlich Schwermetalle oder deren Oxyde (Vergr. 43000 : 1).

sind ganz saubere Netze aus Kohlenstoff ohne Einlagerungen aufzufinden. In weit geringerem Maße trifft diese Feststellung auch auf die Silikagele und Al_2O_3 zu.

Die Veröffentlichung des Gesamtmaterials wird in Bälde erfolgen.

Berlin-Dahlem, Kaiser Wilhelm-Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie, im September 1941.

Th. Schoon. H. Klette.

[4]) Siehe auch Th. Schoon u. E. Beger, Z. physik. Chem. 189, 171 (1941).

Untersuchungen über den Adsorptionsvorgang.

Das Auftreten treppenförmiger Adsorptionsisothermen wurde des öfteren in der Literatur als Besonderheit vermerkt[1]). Weiterhin wurden auch solche Isothermen gemessen, ohne daß besonders auf die Stufen hingewiesen wurde[2]). Es scheint möglich, daß der treppenförmige oder stufenförmige Aufbau eine wesentliche Eigenschaft jeder Adsorptions-

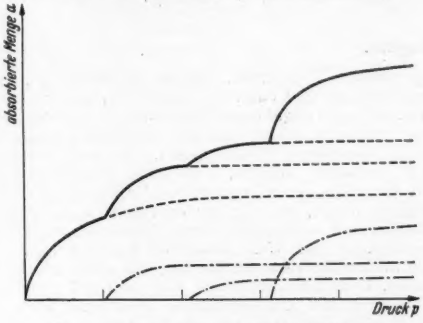


Fig. 1. Schema einer Adsorptionsisotherme.

isotherme sei. Um diese Frage zu klären, wurden sehr genaue Messungen der Adsorption von H_2 an einer Aktivkohle, einem Silikagel, Al_2O_3 und einem Pt-Asbest gemacht, deren Aufbau bereits aus übermikroskopischen Untersuchungen[3, 4]) bekannt war. Bei nicht zu hohem Wert der Gesamtadsorption konnten in allen Fällen deutliche Stufen in den Adsorptionsisothermen gefunden werden.

Die von Dohse und Mark[5]) angeführte Erklärung für das Auftreten der Stufen reicht auch nach Ansicht dieser Verfasser selbst nicht aus.

Eine Erklärung wurde auf folgendem Wege gesucht: Aus der trachtmäßigen Ausbildung der Einzelkristallite eines Adsorbens folgt eine endliche Zahl kristallographisch und energetisch voneinander verschiedener Oberflächen. Man kann für jede dieser Oberflächenarten in erster Näherung die Gültigkeit einer Langmuir-Isotherme voraussetzen.

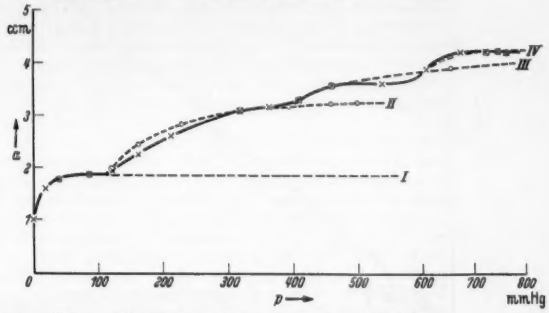


Fig. 2. Adsorptionsisotherme von H_2 an Nickel.

Volmer[6]) und Mitarbeiter haben gezeigt, daß eine in einer Oberfläche adsorbierte Molekel in dieser Oberfläche beweglich ist. Es ist nun anzunehmen, daß eine auf irgendeinen Teil der Gesamtoberfläche des Adsorbens auftreffende Molekel, die dort frei beweglich ist, sich bevorzugt auf den Flächen aufhält, auf welchen sie die stärkste Verminderung der freien Oberflächenenergie erreicht. Das bedeutet, daß die Fläche mit der höchsten Oberflächenenergie zuerst abgesättigt wird, dann folgen nacheinander sämtliche anderen Flächen.

Für die Absättigung jeder einzelnen solchen Fläche gelten aber die Volmerschen Überlegungen und die von ihm abgeleitete Isotherme, die angenähert gleich der Lang-

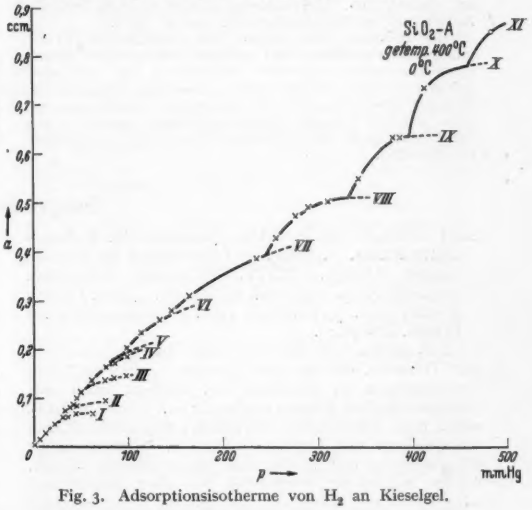


Fig. 3. Adsorptionsisotherme von H_2 an Kieselgel.

muir-Isotherme ist. Damit zerfällt jetzt der gesamte Adsorptionsvorgang in eine Folge von Einzeladsorptionen an einheitlichen Oberflächen. Die resultierende, meßbare Adsorptionsisotherme ergibt sich dann als eine Summation von einzelnen Langmuir-Isothermen, wie schematisch Fig. 1 zeigt. Jede in der Isotherme auftretende Stufe entspricht damit einer im Adsorbens vorhandenen Oberflächenart.

Die von BENTON und WHITE[7]) gemessene Isotherme von H_2 an Ni bei —190° wurde nach diesen Gesichtspunkten betrachtet (Fig. 2). Die Gesamtisotherme setzt sich aus

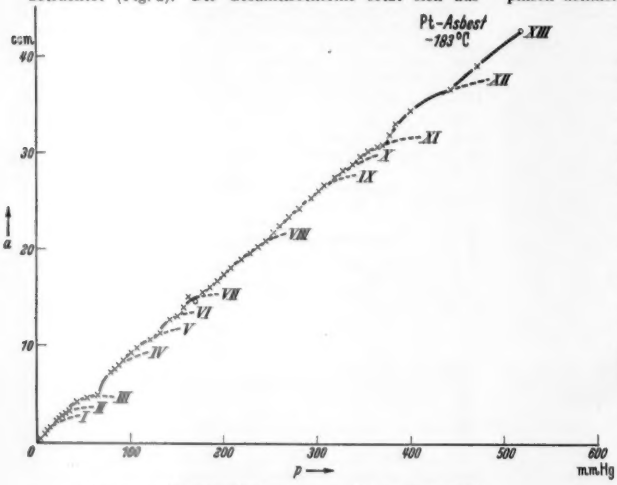


Fig. 4. Adsorptionsisotherme von H_2 an Pt-Asbest.

5 LANGMUIRschen zusammen. Die erste Stufe dürfte bei sehr kleinen Drucken auch bereits komplex sein (Anteil von Ecken und aktiven Zentren).

Eine ähnliche Analyse ließ sich auch für H_2 an SiO_2 bei 0° durchführen (Fig. 3). Bis zu einem Druck von 400 mm Hg besteht die Isotherme aus 9 Einzelisothermen. Es läßt sich zeigen, daß die Effekte bei — 180° wegen der hohen Adsorption bei dieser Temperatur nicht meßbar sind. In diesem Fall, ebenso auch bei Aktivkohle, sind die Knicke nur sehr schwach. Aktivkohle bei 0° zeigt ebenfalls deutliche Aufspaltung in Einzelisothermen, ebenso Al_2O_3.

Bei Pt-Asbest sind Stufen mit verschiedener Krümmung unterscheidbar; die stärker gekrümmten Einzelisothermen sind vermutlich Pt-Flächen, die schwächer gekrümmten den Asbestflächen zuzuordnen (Fig. 4). Die Zahl der Knicke ist von der Temperatur unabhängig und beim gleichen Präparat konstant. Jedoch verschiebt sich der Einsatzpunkt mit steigender Temperatur zu größeren Druckwerten.

Die Ausdehnung der Messungen auf andere Gase als Adsorbat und möglichst einheitliche und gut kristallographisch definierte Kristallpulver ist vorgesehen.

Die Veröffentlichung des Gesamtmaterials erfolgt demnächst.

Berlin-Dahlem, Kaiser Wilhelm-Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie, im September 1941.

TH. SCHOON. H. KLETTE.

[1]) A. I. ALMAND, L. Z. BURRAGE u. R. CHAPLIN, Trans. Far. Soc. **28**, 218 (1932). — A. F. BENTON, Trans. Far. Soc. **28**, 202 (1932) u. a.

[2]) Z. B.: B. A. TALMUD u. P. L. TALMUD, Acta physicochim. (Moskva) **8**, 171 (1938).

[3]) TH. SCHOON u. E. BEGER, Z. physik. Chem. (A) **189**, 171 (1941).

[4]) TH. SCHOON u. H. KLETTE, vorstehende Mitteilung.

[5]) H. DOHSE u. H. MARK, Adsorption von Gasen und Dämpfen an festen Körpern, S. 62ff.

[6]) Z. B.: M. VOLMER u. O. ADHIKARI, Hoppe-Seylers Z. **119**, 46 (1926) u. a. Arbeiten.

[7]) A. F. BENTON u. T. A. WHITE, J. amer. chem. Soc. **52**, 2325 (1930).

Die Kristallstruktur von Al_2La.

Röntgenographische Untersuchungen im System Al-La bestätigen das Bestehen der von CANNERI[1]) angegebenen Verbindung Al_2La. Sie kristallisiert in einem zur Struktur von Cu_2Mg[2]) [C—15 Typ[3])] isomorphen Gitter mit einer Gitterkonstanten $a_w = 8{,}16_0$ Å.

Die Verbindung ist, ähnlich wie die verwandten, isomorphen Verbindungen Al_2Ca[4]) und Al_2Ce[5]), sehr stabil und besitzt keinen merklichen Homogenitätsbereich. Das für diesen Gittertyp charakteristische Volumenverhältnis der reinen Metalle liegt bei 2,25, in der Verbindung bei etwa $1{,}8_5$, also um 2; es erfolgt eine Kontraktion auf Kosten des Lanthans.

Stuttgart, Kaiser Wilhelm-Institut für Metallforschung, den 6. Oktober 1941. H. NOWOTNY.

[1]) G. CANNERI, Metallurgia (ital.) **24**, 2 (1932).

[2]) J. B. FRIAUF, J. amer. chem. Soc. **49**, 3107 (1927).

[3]) Bezeichnung nach Strukturbericht Bd. I, P. P. EWALD, C. HERMANN. Leipzig: Akad. Verlagsges. 1931.

[4]) H. NOWOTNY, A. MOHRNHEIM, Z. Kristallogr. (A) **100**, 540 (1939).

[5]) H. J. WALLBAUM, Z. Kristallogr. (A) **103**, 147 (1940).

Besprechungen.

SCHNEIDERHÖHN, HANS, **Lehrbuch der Erzlagerstättenkunde.** 1. Band: die Lagerstätten der magmatischen Abfolge. XXIV, 858 Seiten, 1 Titelbild, 264 Abbild. im Text und auf Tafeln. Jena: Gustav Fischer 1941. 17,5 cm × 25,5 cm. Preis geb. RM 52.— brosch. RM 48.—.

Das größte Lob für dieses Lehrbuch liegt wohl in der Tatsache, daß es nicht nur zum „Pauken" und Nachschlagen zu benutzen ist, sondern auch mit Interesse laufend gelesen werden kann. Damit bildet es einen ganz wesentlichen Fortschritt gegenüber älteren Lehrbüchern der Lagerstättenkunde, deren trockene Beschreibung und Systematik oft langweilig wirken. Dieser Fortschritt, verbunden mit einer klaren und übersichtlichen Gliederung des Stoffes, wurde erreicht durch starke Betonung des genetischen Momentes, d. h. der Fragen, welche ja bei der Lagerstättenkunde im Vordergrunde des Interesses stehen. Nur wenn man, im Sinne des Verf., die Lagerstättenlehre als Teilgebiet der Gesteinskunde überhaupt auffaßt, gewinnt man den höheren Blickpunkt, welcher es ermöglicht, „zu unterscheiden und dann zu verbinden", um das vom Verf. eingangs angeführte Goethewort zu wiederholen, eine Forderung, die sich wie ein roter Faden durch die ganze Darstellung hindurchzieht. Es darf indessen nicht verkannt werden, daß diese Darstellungsart erst durch die neuen Fortschritte der Petrographie ermöglicht wurde, an denen der Verf. durch viele Spezialarbeiten und umfassende eigene Untersuchung vieler Lagerstätten der Welt wesentlich beteiligt war. Es darf auch nicht verkannt werden, daß viele genetische Fragen noch offen sind und daß man bei manchen Deutungen und Eingliederungen auch einen anderen Standpunkt vertreten kann, als der Verf. es tut. Aber absolute Objektivität ist im letzten Grunde doch immer steril und ein Lehrbuch soll nicht nur Wissen, sondern auch Denken, d. h. aus den Tatsachen Folgerungen ziehen, lehren; wenn dann der Befund möglichst vollständig herausgearbeitet ist, wird die Summe an Anregungen zur Meinungsbildung höher zu werten

sein, als ein Sammelsurium von widersprechenden Ansichten, in denen sich der Lernende schließlich überhaupt nicht mehr auszukennen vermag.

Die Grundeinteilung in Lagerstätten der magmatischen, metamorphen und sedimentären Abfolge (von denen die beiden letzten im zweiten Band behandelt werden sollen), entspricht der allgemeinen Gepflogenheit und ist auch kaum zu vermeiden, obwohl auch hier Grenzfälle vorhanden sind, welche die Zuweisung eines bestimmten Lagerstättentypus zu einer der 3 Gruppen erschweren. Die grundlegenden Tatsachen sind in einer sehr lesenswerten Einleitung zusammengestellt. Von überragendem Interesse ist der den ersten Teil einleitende Abschnitt über die Bildung magmatischer Lagerstätten überhaupt, welcher eine sehr geschickte und anregende Übersicht der modernen Gesteinsgenetik bringt. Hieraus, besonders aus einer vertieften Einsicht in den Differentiationsprozeß des Magmas, ergibt sich dann die erste Einteilung in liquidmagmatische, pneumatolytische und hydrothermale Lagerstätten, wobei die geologischen Bedingungen mit Recht besondere Betonung erfahren. Wesentlich und zum Teil neu ist die Verknüpfung der Stockwerkslage der Lagerstätten, d. h. ihrer Beziehung zum Herd (hypobatholithisch, endobatholithisch, embatholithisch, epibatholithisch, akrobatholithisch, kryptobatholithisch) mit der Position des Herdes selbst, d. h. mit seinem Intrusionsniveau (abyssisch, hypoabyssisch, subvulkanisch). Nicht minder bedeutsam ist dann die schärfere Unterscheidung der Temperaturbedingungen, besonders bei den hydrothermalen Lagerstätten (Kata-, meso-, epi-, tele-thermal).

Jeder der 3 Hauptgruppen (liquidmagmatisch, pneumatolytisch, hydrothermal) ist noch ein Abschnitt mit allgemeinen Erläuterungen vorangestellt, so daß der großzügige Zusammenhang immer gewahrt bleibt. Es wird dadurch eine sehr übersichtliche Gliederung erzielt, welche übrigens die noch vorhandenen Unsicherheiten keineswegs verschweigt und damit zur Weiterarbeit anregt.

Auf die Spezialdarstellungen einzugehen, ist auf kleinem Raume unmöglich. Meist ist bei den einzelnen Typen eine bestimmte, besser bekannte Lagerstätte ausgewählt und ausführlicher dargestellt. Hervorzuheben sind die vorzüglichen und durch ausgezeichnete Karten erläuterten Darstellungen des Buschveld-Massivs in Südafrika mit seinen Platin- und Nickelvorkommen, der Erzgänge des Schwarzwaldes und Rheinischen Schiefergebirges (jeweils mit guter geologischer Übersicht), vieler wichtiger amerikanischer Lagerstätten. Diese Spezialschilderungen enthalten eine ungeheuere Fülle von neuem, oft selbst erarbeitetem Material. Interessant, wenn auch in ihrem heutigen Wissensgehalt nicht restlos befriedigend, ist die tektonische und stoffliche Schilderung der Gangbildung.

Wie schon gesagt, sind in manchen Fällen heute noch abweichende Ansichten möglich; so in der Frage der Zugehörigkeit einiger Kieslagerstätten zu basischen Magmen, in dem Problem des Alters mancher hydrothermalen Lagerstätten, wo die auch schon vom Ref. geäußerte Ansicht einer sekundären hydrothermalen Entstehung durch Auslaugung älterer Erzlager betont zu werden verdient und vielleicht einer weiteren Ausdehnung fähig ist, in der Deutung der ostalpinen Erzvorkommen, endlich in der Zuweisung einiger Lagerstätten zu dem magmatischen, metamorphen oder sedimentären Bereich überhaupt. Die gut begründete Stellungnahme des Verf. verschließt aber nirgends den Weg zu einer weiteren Diskussion, ja regt sogar oft in ausgezeichneter Weise dazu an.

Die Auswahl der behandelten Lagerstätten ist im allgemeinen sehr gut getroffen. Eine vollständige Aufzählung war ja im Rahmen eines Lehrbuches nicht möglich und auch nicht notwendig; vielleicht hätten die primären Golderze des Urals eine etwas ausführlichere Schilderung verdient, die wohl an der Unzugänglichkeit des neueren Schrifttums scheiterte. Der an sich schon sehr große Umfang des Werkes machte in mancher Hinsicht eine Beschränkung notwendig; daraus erklärt sich wohl auch die leider verhältnismäßig kurze Behandlung der erzmikroskopischen Methoden und Ergebnisse, d. h. des eigensten Arbeitsgebietes des Verf., welche an dem erreichten Hochstande der Lagerstättenforschung einen wesentlichen Anteil haben.

Aus dem Gesagten geht schon hervor, daß das SCHNEIDERHÖHNsche Werk weit mehr ist, als ein einfaches Lehrbuch, da es, als erstes zusammenfassendes Werk deutscher Sprache, die Lagerstättenforschung auf eine exakte moderne Basis im Rahmen allgemeinpetrographischer Erkenntnisse stellte. Der Fülle der im Werk enthaltenen Anregungen, die auch stoffmäßig ungeheure Arbeitsleistung und nicht zuletzt die vorzügliche Ausstattung mit Bildern, Profilen und Diagrammen erfordern den uneingeschränkten Dank der Leser. S. VON BUBNOFF, Greifswald.

Die Binnengewässer. Einzeldarstellungen aus der Limnologie und ihren Nachbargebieten. Unter Mitwirkung von Fachgenossen herausgegeben von AUGUST THIENEMANN. Band XVI, 2. Teil, 1. Hälfte. G. HUBER-PESTALOZZI, *Das Phytoplankton der Süßwasser, Systematik und Biologie.* Teil 2, 1. Hälfte. Chrysophyceen, farblose Flagellaten, Heterokonten. Stuttgart: E. Schweizerbartsche Verlagsbuchhandlung (Erwin Nägele) 1941. V, 366 S. und 443 Abbild. 16 cm × 24 cm. Preis brosch. RM 54.—, geb. RM 56.—.

Der 1. Band dieses Werkes, über den in den Naturwiss. **27**, 80 (1939) berichtet wurde, enthielt einen umfangreichen allgemeinen Teil sowie die Einzeldarstellung von 3 „Klassen" des Phytoplanktons, den Blaualgen, Bakterien und Pilzen. Daran schließen sich nunmehr 3 weitere Klassen, die Chrysophyceen, farblosen Flagellaten und Heterokonten. Waren dort die Grundgedanken des Verf. über das Phytoplankton überhaupt und die Leitgedanken dieses Werkes ausführlich dargelegt, so ist der nun vorliegende 2. Teil ganz der Weiterleitung des Lesers durch die unendliche Fülle der Formen gewidmet. Nur am Schluß jeder der 3 Klassen, am ausführlichsten bei der ersten, wird rückblickend jeweils noch einmal die Ausprägung der planktischen Lebensweise innerhalb der betreffenden Gruppe erörtert. Das hindert jedoch nicht, daß auch hier das Biologische voll zur Geltung kommt, nur gebunden an die einzelnen Gattungen und Arten, so das Ganze durchsetzend und den Eindruck der „trockenen Systematik" zerstörend.

Die Schwierigkeiten, welche dadurch entstehen, daß die ökologisch bestimmte Umgrenzung des Planktons mit den systematischen Umgrenzungen nicht zusammenfällt, sind hier besonders groß. Der Verf. sucht ihrer in der Weise Herr zu werden, daß er, um „die Planktonorganismen nicht sinnlos aus ihren systematischen Bindungen herauszureißen, sondern möglichst im Zusammenhang mit ihrer natürlichen Verwandtschaft zur Darstellung zu bringen", die Grundübersichten über den Gesamtbereich der betreffenden Gruppen ausdehnt. Er stellt so das Plankton aus seinem Ursprungsbereich, seinem „Mutterboden" her-

aus dar. Ferner ist auch die Entscheidung, ob einzelne Arten als Planktonorganismen oder Bodenformen zu betrachten seien, oft kaum durchführbar. Meroplanktische, tychoplanktische und vor allem auch epiplanktische Arten werden ausgiebig mit behandelt, um auch in dieser Hinsicht nichts fehlen zu lassen. Damit ist für den „Leser" gut gesorgt. Aber auch die besonderen Bedürfnisse des „Bestimmers" sind sorgfältig berücksichtigt. Nicht nur die gebräuchlichen Bestimmungsschlüssel, oft neue oder verbesserte, sondern auch Nebenübersichten, z. B. nach der Größe der Arten, Diskussionen über schwierige Bereiche des Systems, Angaben über Verwandtschaft, über Verwechslungsmöglichkeiten, Erörterungen über „Formen", Bewertungen der Merkmale, insbesondere neu eingeführter, u. dgl. m., erleichtern wo irgendmöglich die Benutzung des Werkes.

Artenreiche Gattungen erfahren eine ausführliche morphologisch-ökologische Allgemeinkennzeichnung. Sie umfaßt z. B. bei Dinobryon: Aufbau der Kolonien, Gestalt und Struktur der Gehäuse, Chromatophoren, Vermehrung, Gehäusebildung, Cystenbildung, Zerfall der Kolonien, Wohngewässer, geographische Verbreitung, jahreszeitliches Vorkommen, Vertikalverteilung, Temporalvariationen, Schweben und Bewegung. Was die großen Grundzüge des Systems betrifft, so wird das Problem der systematischen Stellung der farblosen Flagellaten, die mit gewissen Vorbehalten als selbständige „Klasse" im Anschluß an die Chrysomonadinen behandelt werden, eingehend erörtert. Die Fortentwicklung der Systematik und ihrer Methoden in den letzten Jahren kommt überall gut zur Geltung.

Naturgemäß ist die Morphologie der behandelten Gruppen in ihre Systematik mit eingebaut. Das physiologische Wissen über sie erscheint im allgemeinen in den Beschreibungen der einzelnen Arten, wo z. B. Angaben über Bewegung, Gestaltwandel, Reizempfindlichkeit, Ruhestadien, Ernährung, Reservestoffe, Funktion besonderer Organellen, Zellteilung u. dgl. m. auftreten. Ebenso durchsetzen Angaben über die Ökologie der Wohngewässer überall die Darstellung. Die Bedürfnisse der Arten in bezug auf Temperatur und Licht, auf den Chemismus des Wassers, auf die Nahrung, ihr Verhalten gegen Verunreinigungen, gegen Brackwasser, ihr Einfluß auf die Beschaffenheit des Wassers, seine Farbe, seinen Geruch, die Wasserblütenbildung werden an den betreffenden Stellen behandelt, auch die Vergesellschaftung der Arten berücksichtigt, und gelegentlich werden quantitative Angaben über das Vorkommen gemacht. So ist die biologische Reichhaltigkeit auch an diesem Teile des Werkes, der wieder einen höchst wertvollen Zuwachs der Fachliteratur darstellt, besonders hervorzuheben.

E. Hentschel, Hamburg.

Zur 50. Wiederkehr des Promotionstages von A. Sommerfeld.

Am 24. Oktober 1891 wurde Arnold Sommerfeld in Königsberg zum Doktor der Philosophie promoviert. Wären nicht heute die meisten deutschen Physiker an Hochschulen und in der Industrie durch die ihnen gestellten Gegenwartsaufgaben in der Bestimmung über ihre Zeit beschränkt, so würde wohl ein wesentlicher Teil von ihnen gemeinsam diesen Tag festlich begehen, an welchem eine wissenschaftliche Laufbahn begann, die in seltenem Maße Gründlichkeit und Mannigfaltigkeit, wissenschaftliche und technische Fruchtbarkeit, literarische und pädagogische Vielseitigkeit vereinigt. Die Unmöglichkeit eines äußeren Festes gibt um so mehr den deutschen Physikern, denen die Pflege ihrer Wissenschaft am Herzen liegt, eine Gelegenheit zu innerer Besinnung über Gehalt und Bedeutung dieses Forscherlebens.

Wir sehen nicht nur die Begründung neuer, die Förderung alter Probleme der reinen Forschung, welche für Sommerfeld erstes und letztes Ziel war; wir erinnern uns auch, welchen Nutzen technische Entwicklungen aus dieser wissenschaftlichen Arbeit gezogen haben, sei es dadurch, daß er selbst solche Anwendungen aufzeigte und weiter verfolgte, sei es, daß die Technik die Ergebnisse seiner Forschung aufnahm: Theorie des Kreisels als Grundlage für die immer vielseitiger werdenden Anwendungen, denen selbst das unmittelbare Interesse Sommerfelds gegolten hat — Kreiselkompaß, Fliegerhorizont, Torpedogradlauf, Lavalturbine —; die turbulente Strömung, eine der Grundlagen für die technische Meisterung der Bewegung großer Flüssigkeits- und Gasmengen; die Theorie zur allgemeinen Beherrschung der Vorgänge in geschmierten Lagern und damit Grundlagen der Schmiermittelreibung; die bis in die neueste Zeit fortgeführten Untersuchungen über die Ausbreitung langer und kurzer Wellen bei der drahtlosen Nachrichtenübermittlung. Allein diese Befruchtung der Technik wäre schon Anlaß genug, des Beginns seiner akademischen Laufbahn zu gedenken.

Aber für die deutschen Physiker, die alle direkt oder indirekt bei Sommerfeld gelernt haben oder durch ihn in ihrer Arbeit gefördert oder beeinflußt wurden, und von denen viele auch in persönlicher Anhänglichkeit und Schülertreue ihm verbunden sind, steht doch an erster Stelle die Hochachtung vor der geistigen Leistung, die Erkenntnis der Bedeutung seines eigentlichen Lebenswerkes, der Bereicherung der Physik durch die Arbeiten, die mit seinem Namen verbunden sein werden, und auch der Dank für das, was er zur Förderung unserer Wissenschaft und zur Weltgeltung deutscher Forschungsarbeit getan hat.

Wir fühlen die Verpflichtung, welche ein solches Erbe uns auferlegt.

Walther Gerlach.

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur: Fritz Süffert, Berlin W 9.
Springer-Verlag in Berlin W 9. — Druck der Spamer A.-G. in Leipzig.

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses:

Anläßlich des Absterbens der ersten Dauerreinkultur von Säugetier-Carcinomzellen in vitro. Von ALBERT FISCHER 650
Synthese des Äsculins. Von K. W. MERZ und W. HAGEMANN 650
Ein neuer Phosphatester und seine Wirkung im Brei von Seeigeleiern. Von OLOV LINDBERG 651
Über die Katalyse der Phosphatübertragung durch Metallionen. Von R. DUFAIT und L. MASSART. (Mit 1 Figur) 651
Der Aufbau typischer Adsorbentien. (Nach Untersuchungen mit dem Übermikroskop.) Von TH. SCHOON und H. KLETTE. (Mit 5 Figuren) 652
Untersuchungen über den Adsorptionsvorgang. Von TH. SCHOON und H. KLETTE. (Mit 4 Figuren) 653
Die Kristallstruktur von Al_4La. Von H. NOWOTNY 654
BESPRECHUNGEN:
SCHNEIDERHÖHN, HANS, Lehrbuch der Erzlagerstättenkunde. 1. Band: Die Lagerstätten der magmatischen Abfolge. (Ref.: S. v. Bubnoff) 654
Die Binnengewässer. Einzeldarstellungen aus der Limnologie und ihren Nachbargebieten. Unter Mitwirkung von Fachgenossen herausgegeben von August Thienemann. Band XVI. (Ref.: E. Hentschel) 655
Zur 50. Wiederkehr des Promotionstages von A. Sommerfeld. Von WALTHER GERLACH . . 656

BEZUGSQUELLEN

ANALYSENWAAGEN
Sartorius-Werke, Aktiengesellschaft, Göttingen

MIKROTOME
Sartorius-Werke, Aktiengesellschaft, Göttingen

OPTIK
J. D. Möller G. m. b. H., Wedel/Holstein

PRÄZISIONSWAAGEN
Sartorius-Werke, Aktiengesellschaft, Göttingen

Physiker od. Diplom-Ingenieur
für Literaturbearbeitung und Führung einer technisch-wissenschaftlichen Kartei baldmöglichst gesucht.
Angebote erbeten an
Forschungsgesellschaft für Funk u. Tonfilmtechnik e.V.
Berlin SW 68, Jerusalemerstraße 59.

Zur Zeit
ist Anzeigen-Preisliste
Nr. 4 gültig

25 Jahre
Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft
zur Förderung der Wissenschaften

Herausgegeben vom Präsidenten
Max Planck

1. Band: **Handbuch.** Mit 37 Abbildungen und 2 Porträts. VIII, 202 Seiten. 1936. Gebunden RM 16.50

2. Band: **Die Naturwissenschaften.** Redigiert von **Max Hartmann.** VIII, 433 Seiten. 1936. Gebunden RM 28.50

3. Band: **Die Geisteswissenschaften.** Mit 18 Abbildungen. VIII, 397 Seiten. 1937. Gebunden RM 28.50

SPRINGER-VERLAG · BERLIN

Physik und technische Anwendungen der Lumineszenz

Von

Dr. phil. habil. **Nikolaus Riehl**

Direktor der wissenschaftlichen Hauptstelle der Auergesellschaft AG., Berlin

(Technische Physik in Einzeldarstellungen. Herausgegeben von Professor Dr. W. Meissner, München, und Professor Dr. G. Holst, Eindhoven. Band III)

Mit 83 Abbildungen. VII, 218 Seiten. 1941

RM 21.—; gebunden RM 22.80

Inhaltsverzeichnis:

I. Definition des Begriffes Lumineszenzstrahlung. Abgrenzung der „Kristallphosphore" gegenüber sonstiger lumineszenzfähiger Materie. — II. Einleitender Überblick über die physikalischen Eigenschaften der Lumineszenz. — III. Arbeitsmethoden und apparative Hilfsmittel. — IV. Charakteristische Merkmale der wichtigsten anorganischen Lumineszenzstoffe. 1. Zink- und Zinkkadmium-Sulfide (und -Oxyde). 2. Silikate. 3. Wolframate und Molybdate. 4. Erdalkalisulfide und Oxyde (Lenard-Phosphore). 5. Sonstige anorganische Lumineszenzstoffe (Halogenidphosphore Nitride, Borsäurephosphore, Gläser, mit seltenen Erden aktivierte Luminophore, sonstige lumineszenzfähige anorganische Substanzen). — **V. Physik der Lumineszenz von „Kristallphosphoren" und verwandten Leuchtstoffen.** 1. Erregung und erregende Absorption. 2. Abklingen. 3. Speicherung des Lichtes in Phosphoren. Lichtsummen. 4. Ausleuchtung und Tilgung durch Rot und Ultrarot. 5. Temperaturabhängigkeit der Lumineszenz. 6. Einfluß elektrischer und magnetischer Felder. 7. Druckzerstörung und Druckverfärbung. 8. Thermolumineszenz. 9. Tribolumineszenz. 10. Sensibilisierte Lumineszenz. 11. Selbsterregung. 12. Flammenerregung. 13. Erregung durch α- (und Kanal-) Strahlen (siehe Kapitel IX, 1). 14. Erregung durch Kathodenstrahlen (siehe Kapitel IX, 2). 15. Erregung durch Röntgenstrahlen (siehe Kapitel IX, 3). — **VI. Theorie der Lumineszenz von Kristallphosphoren.** 1. Optisches Verhalten eines idealen Kristalls. 2. Kristalle mit Störstellen. 3. Strahlungslose Elektronenübergänge infolge Wechselwirkung mit den Atomen des Gitters. — **VII. Eigenschaften der Lumineszenz, die sich aus dem theoretischen Modell der Kristallphosphore ergeben. Vergleich zwischen Theorie und Erfahrung. — VIII. Kristallchemischer Aufbau der Kristallphosphore und verwandten Leuchtstoffe. — IX. Technische Anwendungen der Lumineszenzstoffe.** 1. Erregung durch α-Strahlen (und Kanalstrahlen). Radioaktive Leuchtfarben. 2. Erregung durch Kathodenstrahlen. Anwendungen für Fernsehen, Kathoden-Oszillographen, elektronenoptische Bildwandler und Elektronenmikroskope bzw. Übermikroskope. 3. Röntgen-Durchleuchtungsschirme. 4. Röntgen-Verstärkerfolien. 5. Fluoreszenzverfahren zur Betrachtung von Film- und Plattenaufnahmen. 6. Leuchtstofflichtquellen. 7. Quecksilberdampflampen (Hochdrucklampen) mit Leuchtstoffen. 8. Durch Ultraviolett erregte Lumineszenzstoffe im Dienste der Luftschutzbeleuchtung. 9. Anwendung nachleuchtender Stoffe im Luftschutz. 10. Anwendungen der Lumineszenzstoffe in der Bühnentechnik, im Werbewesen u. dgl. 11. Unter Anwendung von Lumineszenzstoffen gebaute Anordnungen zur Erzeugung energiegleicher Spektra. 12. Anwendung nachleuchtender Schirme für die Aufzeichnung von Lichtzeigerkurven. 13. Luminographie und andere Anwendungen auf dem Gebiet der Photographie. — Zusammenstellung einiger Bezeichnungen und Definitionen aus dem Lumineszenz-Gebiet. — Zusammenfassende Darstellungen über Lumineszenzstoffe. — **Namenverzeichnis. — Sachverzeichnis.**

SPRINGER-VERLAG · BERLIN

Für den Textteil verantwortlich: Fritz Süffert in Berlin W 9; für den Anzeigenteil: Albert Meyer in Berlin-Steglitz, Kühlebornweg 5. Pl. 4. — Druck der Spamer A.-G. in Leipzig. — Springer-Verlag in Berlin W 9. — Printed in Germany.